



UFSM

Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES AMBULATORIAIS EM USO DE
ANTICOAGULANTES ORAIS**

Ana Paula Bagesteiro Santana

PPGCF

Santa Maria, RS, Brasil

2006

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES AMBULATORIAIS EM USO DE
ANTICOAGULANTES ORAIS**

por

Ana Paula Bagesteiro Santana

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências
Farmacêuticas, Área de Concentração em Análises Clínicas da Universidade
Federal de Santa Maria (UFSM, RS), como requisito parcial para obtenção do grau
de

Mestre em Ciências Farmacêuticas

PPGCF

Santa Maria, RS, Brasil

2006

Universidade Federal de Santa Maria
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

A Comissão Examinadora, abaixo assinada,
aprova a Dissertação de Mestrado

**AVALIAÇÃO DE PACIENTES AMBULATORIAIS EM USO DE
ANTICOAGULANTES ORAIS**

Elaborada por
Ana Paula Bagesteiro Santana

como requisito parcial para obtenção do grau de
Mestre em Ciências Farmacêuticas

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. José Edson Paz da Silva – Orientador
Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Sérgio Dalmora
Universidade Federal de Santa Maria

Prof^a. Dra. Mônica Becker
Universidade Federal de Santa Maria

Santa Maria, julho de 2006

"De nada vale o conhecimento sem que este possa servir ao teu próximo. Se aprendes e partilhas, o que aprendes se fará cada vez mais forte e presente em teu ser. Mas se aprendes e guardas só para ti por medo e falta de confiança, estes corroerão tudo que aprendeste, restando para ti apenas a solidão e o gosto amargo do egoísmo. Crescer é partilhar. Amar é dar amor. Ter paz é dar a paz. Para conhecer Deus é necessário ser como Deus, completamente entregue às Leis da Integração".

Alf Lohne

*A Deus
que esteve sempre ao meu lado,
dando-me forças para conseguir vencer e
pelo maior presente que me deste: a vida!*

*A você Evandro com quem aprendi
que o sonho pode se realizar, basta lutar por ele, dedico este trabalho.
Obrigada pelo amor, paciência e carinho. Te amo.*

*Aos meus pais, Luiz Carlos e Gilda,
pelo companheirismo, compreensão, amor e
por todo o incentivo em todos os momentos.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Prof^o. Farm. José Edson Paz da Silva, pela recepção, confiança e pela oportunidade em participar desta pesquisa.

Ao Dr. Clóvis Konopka e a Dr^a Mônica Becker, pela colaboração e aprendizado.

A colega de trabalho Marinês Lavall Dias pela amizade, atenção, incentivo e colaboração na execução deste trabalho.

A Viviane Ratzlaff pelo carinho e amizade.

A Elaide pela afeição, pelo trabalho dedicado ao curso e carinho em todos os momentos.

A Rosselei, minha grande amiga, pela colaboração, apoio e carinho.

Aos colegas de trabalho da UFSM pela compreensão e incentivo.

Aos meus pais Luiz Carlos e Gilda pelo incentivo e por acreditarem em mim.

Ao meu irmão Luis André e minha cunhada Ana Lúcia, muito obrigada.

A família Venturini pelas orações, apoio e torcida.

Ao meu esposo Evandro, pela paciência, pela compreensão e, sobretudo, pelo amor que me dedicaste especialmente nos momentos mais difíceis.

ÍNDICE GERAL

LISTA DE TABELAS.....	xi
LISTA DE FIGURAS.....	xii
LISTA DE APÊNDICES.....	xv
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	xvi
RESUMO.....	xvii
ABSTRACT.....	xix
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	3
2.1 Coagulação do sangue.....	3
2.1.1 Proteína C	5
2.1.2 Fator Tecidual Inibitório	5
2.1.3 Antitrombina	5
2.1.4 Função do sistema de coagulação	6
2.2 Trombose.....	8
2.2.1 Fatores de risco.....	10
2.3 Anticoagulantes.....	14
2.3.1 Varfarina.....	16
3 MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
3.1 Tipo de estudo.....	26
3.2 Local de estudo.....	26
3.3 Período de estudo.....	26
3.4 População de estudo.....	26
3.5 Variáveis estudadas.....	26
3.5.1 Variáveis relacionadas à identificação	26
3.5.2 Variáveis relacionadas ao estilo de vida.....	27
3.6 Coleta de dados.....	27

3.7 Exames laboratoriais.....	27
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	30
5 CONCLUSÕES.....	57
6 REFERÊNCIAS.....	58
7 APÊNDICES.....	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Fatores de risco para Trombose Venosa	11
Tabela 2. Interações de significância maior dos anticoagulantes com os medicamentos	20
Tabela 3. Interações de significância moderada dos anticoagulantes com os medicamentos	21
Tabela 4. Interações de significância menor dos anticoagulantes com os medicamentos	22
Tabela 5. Principais interações dos anticoagulantes com os alimentos	23
Tabela 6. Alvos da terapêutica em diversas situações clínicas para o INR	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Esquema da cascata da coagulação sanguínea.....	4
Figura 2.	Representação esquemática da ativação da proteína C.....	7
Figura 3.	Formação do trombo na circulação sanguínea.....	8
Figura 4.	Liberação e migração de um êmbolo pela circulação sanguínea.....	10
Figura 5.	Estrutura química da varfarina sódica.....	16
Figura 6.	Representação dos pacientes com INR elevado.....	30
Figura 7.	Representação dos pacientes com INR adequado.....	31
Figura 8.	Representação dos pacientes com INR baixo.....	32
Figura 9.	Distribuição dos pacientes em relação ao anticoagulante utilizado.....	32
Figura 10.	Distribuição dos pacientes em relação ao fumo.....	33
Figura 11.	Distribuição dos pacientes em relação ao intervalo terapêutico ideal recomendado para o INR.....	33
Figura 12.	Variação do INR do paciente 1, no período de dezembro de 2004 a novembro de 2005.....	35
Figura 13.	Variação do INR do paciente 2, no período de fevereiro de 2004 a fevereiro de 2005.....	36
Figura 14.	Variação do INR do paciente 3, no período de julho a dezembro de 2005.....	36
Figura 15.	Variação do INR do paciente 4, no período de abril a dezembro de 2005.....	37
Figura 16.	Variação do INR do paciente 5, no período de janeiro a setembro de 2005.....	38
Figura 17.	Variação do INR do paciente 6, no período de junho a novembro de 2005.....	39
Figura 18.	Variação do INR do paciente 7, no período de abril a novembro de 2005.....	39
Figura 19.	Variação do INR do paciente 8, no período de dezembro de 2004 a agosto de 2005.....	40
Figura 20.	Variação do INR do paciente 9, no período de junho a outubro de 2005.....	41

Figura 21. Variação do INR do paciente 10, no período de março a setembro de 2005.....	41
Figura 22. Variação do INR do paciente 11, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005.....	42
Figura 23. Variação do INR do paciente 12, no período de maio a novembro de 2004.....	43
Figura 24. Variação do INR do paciente 13, no período de julho de 2004 a junho de 2005.....	44
Figura 25. Variação do INR do paciente 14, no período de março a agosto de 2004.....	44
Figura 26. Variação do INR do paciente 15, no período de agosto de 2004 a junho de 2005.....	45
Figura 27. Variação do INR do paciente 16, no período de junho de 2004 a janeiro de 2005.....	46
Figura 28. Variação do INR do paciente 17, no período de abril a novembro de 2005.....	46
Figura 29. Variação do INR do paciente 18, no período de julho a outubro de 2005.....	47
Figura 30. Variação do INR do paciente 19, no período de agosto de 2004 a junho de 2005.....	48
Figura 31. Variação do INR do paciente 20, no período junho a dezembro de 2005.....	49
Figura 32. Variação do INR do paciente 21, no período de março a julho de 2005.....	50
Figura 33. Variação do INR do paciente 22, no período de julho a outubro de 2004.....	50
Figura 34. Variação do INR do paciente 23, no período de maio a dezembro de 2005.....	51
Figura 35. Variação do INR do paciente 24, no período de maio de 2004 a novembro de 2005.....	52
Figura 36. Variação do INR do paciente 25, no período de abril de 2004 a junho de 2005.....	52

Figura 37. Variação do INR do paciente 26, no período de janeiro a agosto de 2005.....	53
Figura 38. Variação do INR do paciente 27, no período de março a setembro de 2004.....	54
Figura 39. Variação do INR do paciente 28, no período de maio de 2004 a dezembro de 2005.....	54
Figura 40. Variação do INR do paciente 29, no período de maio a dezembro de 2005.....	55
Figura 41. Variação do INR do paciente 30, no período de novembro de 2004 a junho de 2005.....	56

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE 1. Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais no Ambulatório A do HUSM.....	64
APÊNDICE 2. Termo de consentimento para parentes e/ou responsáveis.....	66
APÊNDICE 3. Acompanhamento de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais.....	67

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

AAS – Ácido Acetil Salicílico

AT – Antitrombina

AVK – Antivitamina K

EP – Embolia Pulmonar

EUA – Estados Unidos da América

FIX – Fator IX

FIXa – Fator IX ativado

FV – Fator V

FVa – Fator V ativado

FVII – Fator VII

FVIIa – Fator VII ativado

FX – Fator X

FXa – Fator X ativado

HUSM – Hospital Universitário de Santa Maria

INR – Razão Normalizada Internacional, do inglês *International Normalized Ratio*

ISI – Índice de Sensibilidade Internacional

LAC – Laboratório de Análises Clínicas

OMS – Organização Mundial da Saúde

R – Relação

SAME – Serviço de Arquivo Médico e Estatístico

SOCESP – Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo

TEP – Tromboembolismo Pulmonar

TP – Tempo de Protrombina

TTP – Tempo de Tromboplastina Parcial

TTPa – Tempo de Tromboplastina Parcial ativada

TVP – Trombose Venosa Profunda

RESUMO

Dissertação de Mestrado

Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas

Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brasil

AVALIAÇÃO DE PACIENTES AMBULATORIAIS EM USO DE ANTICOAGULANTES ORAIS

Autor: Ana Paula Bagesteiro Santana

Orientador: Prof. Dr. José Edson Paz da Silva

Santa Maria, de abril de 2006

As doenças trombóticas constituem um problema de saúde mundial de etiologia multifatorial e multigênica. São caracterizadas por formação aguda de trombos em veias e artérias. Os anticoagulantes orais são usados para criar uma deficiência parcial da forma ativa da vitamina K, um cofator na modificação dos fatores da coagulação vitamina K-dependentes e, assim, reduzir o risco de uma coagulação anormal. Os fármacos antivitamina K ou anticoagulantes orais impedem a carboxilação dos fatores II, VII, IX e X da coagulação, levando à síntese de fatores inativos. Uma série de substâncias pode alterar a ação dos anticoagulantes orais, reduzindo sua ação e aumentando o risco trombótico ou aumentando sua atividade e elevando o risco de sangramento. O controle laboratorial da anticoagulação oral é feito através do Tempo de Protrombina (TP) e do Tempo de Tromboplastina Parcial (TTP), os quais são responsáveis pelo sucesso e segurança deste procedimento terapêutico.

Neste trabalho, foram analisados os parâmetros relativos ao acompanhamento ambulatorial de pacientes em uso de anticoagulantes orais e a interferência destes na atividade do fármaco em questão, buscando, dessa forma, uma melhor segurança para este tipo de tratamento.

Observa-se que grande parte dos pacientes fazia uso de uma dieta bastante rica em vitamina K, o que acarretava variações nos valores de suas Razões Normalizadas Internacionais (INRs) e, com isso, uma dificuldade maior em encontrar a dose adequada do medicamento para cada paciente. Também se pode concluir

que a resposta dos anticoagulantes é influenciada por alguns fatores e estes devem ser considerados como, por exemplo, o uso de outros medicamentos que afetem a liberação ou absorção do fármaco, problemas técnicos de laboratório e a variabilidade individual de cada paciente frente ao medicamento.

ABSTRACT

Master's Degree Dissertation
Post-Graduation Program in Pharmaceutical Sciences
Universidade Federal de Santa Maria, RS, Brazil

**EVALUATION OF AMBULATORY PATIENTS IN USE OF ORAL
ANTICOAGULANTS**

Author: Ana Paula Bagesteiro Santana
Advisor: Prof. Dr. José Edson Paz da Silva
Santa Maria, April, 2006

Trombotic diseases are a global health problem of multifactorial and multigenic etiology. They are characterized by the acute formation of thrombus in veins and arteries. The oral anticoagulants are applied in order to create a partial deficiency on the active form of vitamin K, a co-factor in the changing of the factors of vitamin K-dependents coagulation, so that the risk of an abnormal coagulation can be reduced. The anti-vitamin K drugs or oral anticoagulants avoid the carboxylation of the II, VII, IX and X coagulation factors leading to the synthesis of the inactive factors. Several substances can change the action of oral anticoagulants, decreasing their action and increasing the thrombotic risk or increasing their activity and enlarging the bleeding risk. The laboratory control of the oral anticoagulation is accomplished through the Time of Prothrombin (TP) and of the Partial Thromboplastin Time (TTP) which are responsible for the success and safety of this therapeutic procedure.

The present work has analyzed the parameters regarding the laboratory accompaniment of patients in use of oral anticoagulants as well as their interference on the medicine effect aiming to reach a better security for this kind of treatment.

We can notice that most of the patients have made use of a quite rich diet in vitamin K producing variations in the values of their Normalized International Reasons (INRs) and consequently a larger difficulty in finding the right dose of the medicine for each patient. It also may be concluded that the anticoagulants response is influenced by some factors and those ones must be considered as, for example,

the use of other medicines which affects the release or the absorption of the drug, laboratory technical troubles and the individual variability of each patient in relation to the drug.

1 INTRODUÇÃO

A hemostasia é resultante do equilíbrio entre pró-coagulantes e anticoagulantes, envolvendo vasos, plaquetas, proteínas da coagulação e da fibrinólise e anticoagulantes naturais. Todos estes componentes estão inter-relacionados, constituindo os sistemas de coagulação, anticoagulação e fibrinólise. Muitos fatores, genéticos ou adquiridos, podem contribuir para romper este equilíbrio, levando a estados de hipo ou hipercoagulabilidade. Como manifestação de um estado de hipercoagulabilidade, a trombose constitui um problema clínico de considerável gravidade e morte ocasional (REIS *et al.*, 2003).

A Trombose Venosa Profunda (TVP) ocorre com freqüência, mas nem sempre é reconhecida na fase aguda, o que pode acarretar seqüelas importantes e até mesmo determinar a morte do paciente pela Embolia Pulmonar (EP). A TVP e o Tromboembolismo Pulmonar (TEP), acometem pacientes hospitalizados no período pós-cirúrgico, gestantes, portadores de doenças inflamatórias ou degenerativas ou, em algumas situações, até mesmo indivíduos previamente saudáveis. A importância da TVP está na sua alta incidência, sendo a terceira doença do aparelho cardio-circulatório, e que atinge cerca de 1,5% de adultos (BIO SAÚDE, 2005). As doenças tromboembólicas são a principal causa de morte no mundo ocidental (GRESELE *et al.*, 2002).

A varfarina é um medicamento administrado oralmente cujo efeito anticoagulante é medido pelos fatores de coagulação dependentes da vitamina K (fatores II, VII, IX e X). Conseqüentemente, variações na dieta do consumo de vitamina K podem causar variações no seu efeito anticoagulante (HIRSH, 2003). Este medicamento possui margem terapêutica muito estreita e está associado a variações individuais nas respostas às dosagens fixadas, tendo as hemorragias espontâneas como complicação mais freqüente. A flutuação na intensidade dos níveis de anticoagulação é um fator de risco para os pacientes e, portanto, as dosagens devem ser monitoradas cautelosamente (GALORO *et al.*, 1999).

As propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas da varfarina fazem-na ser particularmente suscetível à interação com suplementos da dieta – produtos que a completam. Os suplementos da dieta contêm uma vitamina, um mineral, um aminoácido, uma erva, só ou em combinação. Os suplementos da dieta também podem ser concentrados, metabólitos, constituintes ou extratos dos ingredientes listados e são utilizados como cápsulas, pó ou gel e não como alimentos convencionais. A classe médica é geralmente desinformada sobre este assunto e é provável que a maioria dos pacientes também seja desinformado do potencial da interação dos suplementos da dieta com os anticoagulantes. Desta forma, há necessidade atual de pesquisas, educação e informações terapêuticas para evitar sérias conseqüências no manejo da terapia antitrombótica (MARDER, 2005).

Terapia anterior ou concomitante com grande número de medicamentos farmacologicamente não relacionados exige ajuste de doses dos anticoagulantes orais (GOODMAN & GILMAN, 1996).

Interações dos anticoagulantes orais com mais de duzentos medicamentos, substâncias químicas e outros fatores da dieta já foram relatados. Instruções mais precisas para pacientes que usam anticoagulantes orais a respeito do consumo de alimentos com alta quantidade de vitamina K pode ajudar a limitar as flutuações no Tempo de Protrombina no alcance terapêutico (HARRIS, 1995).

Além disso, problemas pré-analíticos como, por exemplo, erro na coleta do sangue, separação do plasma, ou mesmo situações que acometam o paciente em dias anteriores ao exame, como diarreia ou desidratação, também são variáveis que devem ser consideradas.

Em vista do exposto, fica claro que a saúde dos pacientes que usam anticoagulantes orais depende de um controle rigoroso do efeito do fármaco, por isso é de fundamental importância o desenvolvimento de procedimentos capazes de minimizar os riscos a estes pacientes.

Sendo assim, o presente trabalho teve como objetivo avaliar os parâmetros relativos ao acompanhamento ambulatorial de pacientes em uso de medicamentos anticoagulantes, identificando e analisando possíveis interferentes e desta forma buscar maior segurança neste tipo de tratamento que cresce consideravelmente nos dias de hoje.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Coagulação do sangue

A coagulação do sangue e a hemostasia primária mediada pelas plaquetas representam importante mecanismo de defesa contra a hemorragia. O sistema de coagulação é ativado em resposta à ruptura do endotélio, o qual permite a exposição do sangue ao tecido extravascular. As respostas do sistema de coagulação são coordenadas com a formação de um tampão plaquetário que inicialmente fecha a lesão vascular. Os mecanismos anticoagulantes asseguram cuidadoso controle da coagulação. Distúrbios no equilíbrio natural entre os sistemas procoagulantes e anticoagulantes devido a fatores genéticos ou adquiridos podem resultar em hemorragia ou doenças trombóticas (DAHLBÄCK, 2000).

A coagulação constitui em uma série de reações proteolíticas em cascata, onde, em cada etapa, um fator de coagulação sofre proteólise limitada, tornando-se uma protease ativa. Essas proteínas participam de dois processos diferentes, mas relacionados: as vias intrínseca e extrínseca. A via final comum para ambas inicia-se com a ativação do fator X e termina na formação da fibrina, que reforça o tampão inicial de plaquetas. Na via intrínseca, todos os fatores necessários estão presentes no sangue circulante, e a reação final é decorrente do contato do sangue com a superfície carregada negativamente (colágeno subendotelial). Na via extrínseca não é um componente do plasma, mas do fluido tissular, que inicia o processo de coagulação (GOODMAN & GILMAN, 1996).

A ativação da via extrínseca geralmente inicia a hemostasia e a trombose. O fator tecidual se liga ao fator VIIa (FVIIa), e o complexo resultante FVIIa/fator tecidual ativa o fator IX (FIX) e o fator X (FX). Na via intrínseca, o FIX reúne na superfície de plaquetas ativadas formando o complexo “tenase” que inclui fator IXa, fator VIIIa e cálcio. O fator Xa (FXa), gerado pelas vias extrínseca e intrínseca, reúne na superfície de plaquetas ativadas formando o complexo protrombinase, consistindo

2.1.1 Proteína C

O sistema de coagulação é modulado por três caminhos inibitórios: proteína C anticoagulante, o fator tecidual inibitório e a antitrombina. A proteína C é uma proteína que ocorre naturalmente no plasma e é ativada pelo complexo trombina/trombomodulina na superfície da célula endotelial. O complexo trombina/trombomodulina é formado quando a trombina se liga ao seu receptor endotelial, trombomodulina, e fazendo assim, sofre a mudança conformacional no seu sítio ativo que converte a enzima procoagulante a um potente ativador da proteína C. A proteína C ativada atua como um anticoagulante por degradar proteoliticamente e inativar o fator V e o fator III, e por meio disso, bloquear a geração da trombina. Na Figura 2 está representada a ativação da proteína C (NORRIS, 2003).

2.1.2 Fator Tecidual Inibitório

O fator tecidual inibitório é um potente inibidor do complexo fator VIIa/fator tecidual. Como segue a reação da coagulação, o complexo fator VIIa/fator tecidual gera o fator Xa e o fator IXa, com a reação terminada pela formação do complexo fator Xa/fator VIIa/fator tecidual/fator tecidual inibitório.

2.1.3 Antitrombina

A Antitrombina (AT) é o principal inibidor da trombina, mas também exibe efeitos inibitórios sobre outros fatores da coagulação tais como os fatores IXa, Xa, XIa and XIIa. Adicionalmente, a AT acelera a dissociação do complexo fator VIIa-fator tecidual, e impede sua religação.

A deficiência de AT foi a primeira anormalidade hereditária associada à trombose familiar. Em 1965, Egeberg (*apud* INSTITUTO FLEURY, 2005) descreveu uma família norueguesa na qual pacientes com níveis plasmáticos de AT diminuídos apresentaram fenômenos trombóticos. Desde então, numerosos estudos relataram achados clínicos e laboratoriais semelhantes, estabelecendo o conceito de que a deficiência de AT é um fator de risco genético para trombofilia. Na deficiência de AT, homens e mulheres são igualmente afetados. É conceito estabelecido que a

deficiência heterozigótica de AT é associada a risco aumentado de TEV. O estado homozigótico para a deficiência é extremamente raro e assume-se que seja incompatível com a vida (INSTITUTO FLEURY, 2005).

2.1.4 Função do sistema de coagulação

A função fisiológica do sistema de coagulação é prevenir a perda de sangue depois de um dano. Entretanto, certos eventos como uma mudança na parede dos vasos ou uma mudança no fluxo sanguíneo podem produzir alterações no processo de coagulação que resultam no evento patológico da trombose. Dado o papel central da trombina no desenvolvimento do trombo, muitas estratégias para prevenir e tratar os eventos tromboembólicos se focalizam em inibir a geração da trombina ou bloquear sua atividade (HIRSH, 2003).

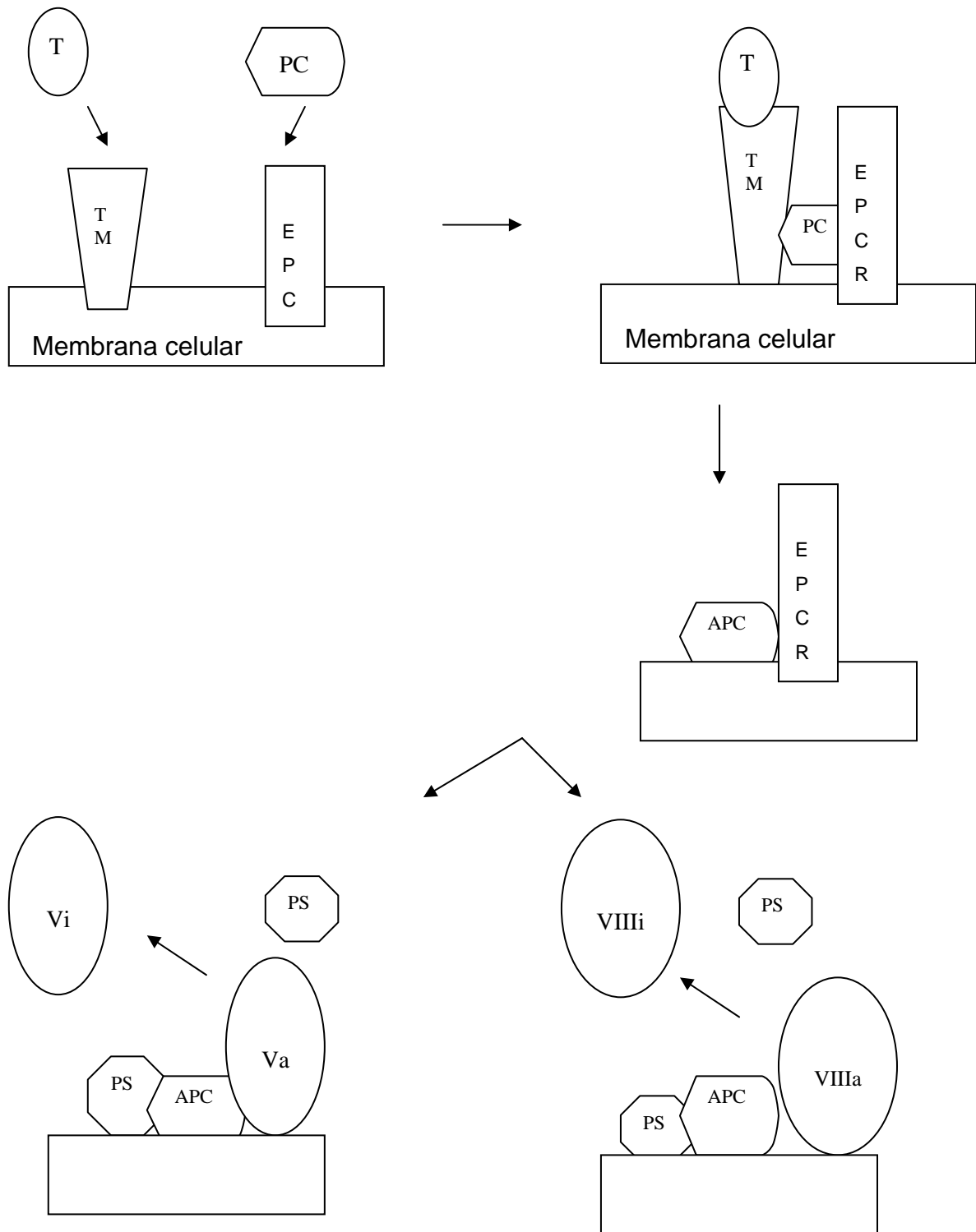


Figura 2. Representação esquemática da ativação da proteína C, onde T= trombina, TM= trombomodulina, PC= proteína C, EPCR= receptor endotelial da proteína C, PS= proteína S, Vi= fator Va inativado, VIIIi= fator VIIIa inativado.

2.2 Trombose

Os trombos são compostos por fibrina e elementos figurados do sangue e podem se formar no sistema arterial, venoso, coração e na microcirculação. Os arteriais formam-se num sistema de alta pressão e fluxo e compõem-se, principalmente, de plaquetas e fibrina. Os venosos formam-se em áreas de estase, são ricos em hemáceas, fibrina e pobres em plaquetas. A ativação da cascata da coagulação é o mecanismo principal da patogênese da trombose venosa profunda. A Figura 3 mostra o processo de formação do trombo.

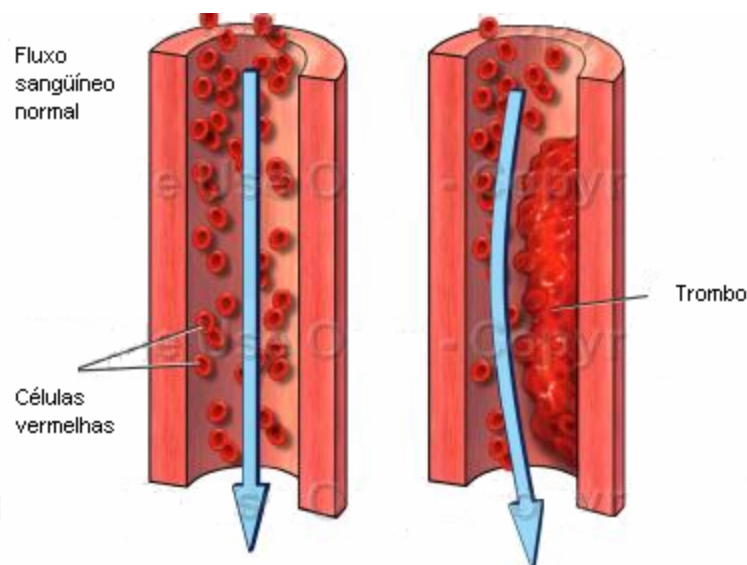


Figura 3. Formação do trombo na circulação sanguínea.

A maioria dos trombos dos membros inferiores localiza-se nos vasos distais (abaixo da veia poplítea), porém, podem se propagar para os segmentos proximais (veia poplítea, femoral, ilíaca, cava). Os principais sinais e sintomas da TVP são:

- 1- os inflamatórios da parede do vaso (dor à palpação e dorsiflexão do pé – sinal de Homans, dor à compressão da panturrilha pelo esfignomanômetro – sinal de Lowenberg);
- 2- edema pela estase venosa;
- 3- os embólicos pela fragmentação do trombo.

Quando a TVP se apresenta com sinais e sintomas clássicos é facilmente diagnosticada clinicamente. Na maioria das vezes isso não acontece e são

necessários exames complementares específicos, tais como: ecodoppler, flebografia e ressonância nuclear magnética (ABC DA SAÚDE, 2005).

As duas principais complicações da TVP são a embolia pulmonar e a síndrome pós-TVP (BARUZZI *et al.*, 1996). Após o episódio da TVP de membros inferiores, cerca de 20% dos pacientes sofrem um evento tromboembólico recorrente, e 20 a 50% desenvolvem a síndrome pós-trombótica dentro de 2 anos. A síndrome pós-trombótica é uma complicação crônica e os pacientes sentem vários sintomas, dos quais os mais prevalentes são a dor, edema, prurido e câimbra na perna afetada. Em casos mais severos pode resultar em ulcerações na perna (VAN DONGEN *et al.*, 2005).

O trombo pode se desenvolver em qualquer lugar dentro do sistema venoso, mas a maioria geralmente surge nas veias profundas das pernas por meio da interação entre três fatores que inclui dano na parede dos vasos, estase venosa e hipercoagulabilidade. O dano direto nas veias ajuda a explicar a propensão à trombose venosa profunda depois de uma cirurgia ortopédica. Os leucócitos se prendem às células endoteliais ativadas e expressam o fator tecidual, enquanto que as plaquetas se tornam ativadas e se agregam. Doenças congênitas ou adquiridas associadas com hipercoagulabilidade promovem a coagulação nestes lugares, aumentando assim o risco para a trombose. Os sinais e os sintomas se desenvolvem quando há obstrução do fluxo venoso e inflamação na parede dos vasos e no tecido perivascular. Os sintomas da embolia pulmonar surgem quando os segmentos do trombo se separam e migram para a circulação pulmonar conforme Figura 4 (BATES *et al.*, 2003).

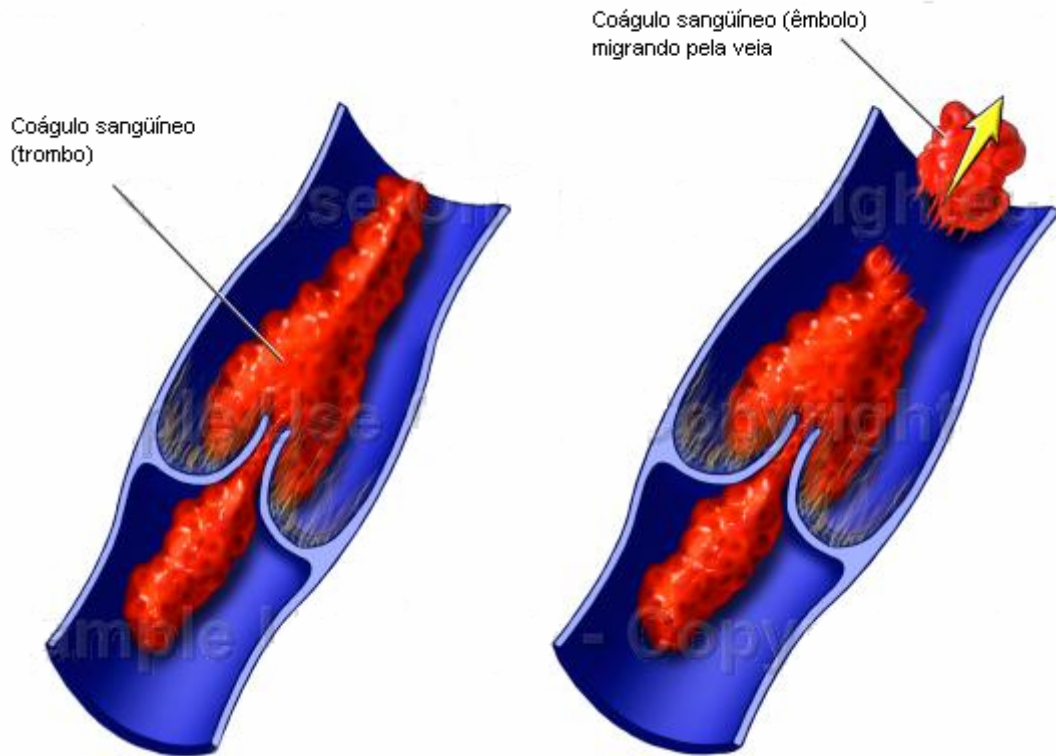


Figura 4. Liberação e migração de um êmbolo pela circulação sanguínea.

2.2.1 Fatores de risco

Os fatores de risco para trombose venosa diferem daqueles das doenças arteriais - infarto do miocárdio e derrame cerebral. Virchow (*apud* ROSENDAAL, 2002) determinou três principais causas: estase do sangue, mudanças na parede dos vasos e mudanças na composição do sangue. Os fatores de risco conhecidos para trombose venosa caem no primeiro grupo (estase) e no terceiro grupo (mudanças na composição), mas hoje em dia uma classificação diferente é feita em fatores de risco genéticos e adquiridos. A Tabela 1 mostra os fatores de risco para a trombose conforme a gênese (ROSENDAAL *et al.*, 2002).

Tabela 1. Fatores de risco para Trombose venosa.

Fatores de risco		
Adquiridos	Herdados	Desconhecido
Idade	Deficiência de antitrombina	Hiperhomocisteinemia
Trombose prévia	Deficiência de proteína C	Níveis elevados do fator VIII
Imobilização	Deficiência de proteína S	Resistência da proteína C ativada
Cirurgia	Fator V de Leiden	Níveis elevados do fator IX
Operação ortopédica	Disfibrinogênio	Níveis elevados do fator XI
Malignidade		Níveis elevados do inibidor
Uso de anticoncepcional oral		
Terapia de reposição hormonal		
Síndrome antifosfolipídica		
Doenças mieloproliferativa		

Os fatores de risco adquiridos para trombose incluem imobilização (incluindo imobilização em gesso), cirurgia, trauma, gravidez, puerpério, anticoagulante lúpico, doença maligna e hormônios femininos.

A gravidez é associada com o aumento do risco à trombose e isto pode ser devido, em parte, ao aumento progressivo da resistência da proteína C ativada que é normalmente observado no segundo e terceiro trimestre (BAUER, 2003).

O uso do anticoncepcional oral foi associado pela primeira vez com a trombose em 1961, com relato de embolismo pulmonar em uma enfermeira que estava tomando a pouco tempo anticoncepcional oral contendo 100 µg de mestranol para o tratamento de endometriose (ROSENDAAL *et al.*, 2002). O uso de anticoncepcional oral aumenta o risco da trombose venosa, mas nem toda a mulher

que usa anticoncepcional oral desenvolve a trombose, o que implica que as mulheres que usam anticoncepcional oral e que desenvolvem a trombose venosa provavelmente têm um fator de risco adicional (VAN HYCKAMA *et al.*, 2003).

A terapia de reposição hormonal pós-menopausa, como estrogênio com progesterona, está associada com um risco maior de infarto do miocárdio, derrame e trombose venosa (CUSHMAN, 2003).

A incidência da trombose venosa e arterial aumenta exponencialmente com a idade em homens e mulheres. As possíveis razões para o aumento do risco de tromboembolismo com a idade incluem o aumento da imobilização, obesidade, trauma, cirurgia e doenças. Esses potentes mediadores estão interligados (LOWE, 2004).

Segundo METZ & WATERS (2003), os fumantes mostram ser mais hipercoaguláveis com níveis elevados de fibrinogênio, hematócrito e plaquetas. Além disso, fumar induz a formação de trombina. Os níveis de trombina estão significativamente elevados em 10 fumantes habituais comparado a 9 não fumantes. Isto indica um estado protrombótico entre os fumantes (TSIARA *et al.*, 2003). O efeito do cigarro no desenvolvimento do trombo é devido a múltiplos mecanismos, incluindo o prejuízo da função endotelial e o aumento da agregação plaquetária que leva à obstrução dos vasos sanguíneos. Os fumantes têm um aumento na atividade dos fatores trombóticos e um prejuízo significativo na fibrinólise endógena, os quais conduzem a um grau maior de trombose comparado aos não fumantes. Além de o efeito do cigarro na formação do trombo, os fumantes têm uma vasoconstrição imprópria e uma vasodilatação prejudicada (METZ *et al.*, 2003).

Segundo AGENO *et al.* (2003), a obesidade é um fator de risco conhecido para a trombose venosa profunda. Em particular, a obesidade abdominal foi reconhecida como um prognóstico para a TVP. Além disso, a obesidade foi identificada como um prognóstico para o tromboembolismo venoso. O excesso de peso e a obesidade são associadas com várias outras doenças importantes como doenças cardiovasculares, cerebrovasculares, diabetes tipo 2, dislipidemia, osteoartrite, síndrome do sono e outras doenças respiratórias e endometriais, da próstata e câncer de colo.

Há evidências da variação sazonal na incidência de eventos coronarianos, derrames e embolismos pulmonares fatais; estes tendem a acontecer mais freqüentemente nos meses mais frios do ano.

O mecanismo da variação sazonal na ocorrência da TVP nas pernas não está totalmente compreendido. Supõe-se que mudanças nos fatores de coagulação, bem como a vasoconstrição periférica, reduzem o fluxo sanguíneo nas pernas e, por essa razão, aumente o risco de TVP durante os meses do inverno. Tayefeh *et al* (1997 *apud* FINK, 2002) propuseram que a vasoconstrição arteriovenosa pode facilitar a trombose venosa profunda por produzir estase venosa e hipóxia. Woodhouse *et al.* (1994 *apud* FINK, 2002) mostraram que o fibrinogênio bem como os valores plasmáticos do fator VII estavam maiores no inverno do que no verão. Entrican e Douglas (*apud* FINK, 2002) relataram em seus estudos que a hipercoagulabilidade nos meses de inverno – por exemplo, menor atividade fibrinolítica – pode ser uma razão da variação sazonal nas doenças vasculares. Além disso, a variação sazonal na TVP das pernas, com o pico máximo durante os meses de inverno, é provavelmente devido a menor atividade física e um estilo de vida sedentário nesta época do ano.

A localização do trombo está também sujeita a uma dependência sazonal significativa. A TVP distal das pernas encontrou-se mais freqüente no inverno enquanto que a TVP proximal foi diagnosticada ser mais freqüente durante o verão. Supõe-se que as veias da perna são mais suscetíveis a baixas temperaturas do que as veias da coxa ou abdômen, as quais são bem protegidas por músculos e gordura. O efeito de vasoconstrição e mudanças nos fatores de coagulação resultante de baixas temperaturas externas podem ser pronunciadas nas veias inferiores da perna, facilitando o desenvolvimento da trombose venosa profunda nestes locais durante os meses de inverno.

Uma segunda razão para o maior número de diagnóstico de TVP distal durante o inverno deriva do fato de que os pacientes tendem a se descuidar do edema das pernas no verão. Muitos pacientes registram o fenômeno no verão, mas não tem trombose. Entretanto, se o mesmo fenômeno ocorre durante o inverno, o paciente busca ajuda médica (FINK *et al.*, 2002).

As principais trombofilias hereditárias incluem as deficiências da antitrombina, proteína C e S, resistência da proteína C ativada ou fator V de Leiden, cofator II da

heparina e fator II 20210 (GODOY *et al*, 2000). O primeiro caso identificado de família com tendência hereditária à trombose (deficiência de antitrombina previamente conhecido como antitrombina III) foi feito por Egeberg em 1965. Nos anos 80, a deficiência da proteína C e a deficiência da proteína S foram descritas em uma trombofilia familiar – trombofilia que é uma tendência à trombose venosa. Durante os últimos cinco anos, várias anormalidades no sistema de coagulação que predisõem à trombose venosa foram descobertas. A resistência à proteína C ativada foi descrita pela primeira vez em 1993 e subsequentemente mostrado ser causado por uma mutação no fator V da coagulação, fator V de Leiden. Como a proteína C, a proteína S e a antitrombina são os maiores inibidores naturais do sistema procoagulante, uma deficiência heterozigótica dessas proteínas leva à formação excessiva de trombina (ROSENDAAL, 1999).

Historicamente, estudos clínicos focalizando no fator V (FV) da coagulação descreveram, quase que exclusivamente, tendências hemorrágicas como resultado da deficiência desta proteína procoagulante. De fato, o descobrimento do FV pelo norueguês Paul Owren em 1947 baseou-se na identificação de um paciente que tinha uma tendência hemorrágica severa devido à deficiência de um fator da coagulação anteriormente desconhecido. A deficiência do FV é hereditária como uma desordem autossômica recessiva com uma freqüência estimada de 1 em 1 milhão. Casos heterozigotos são normalmente assintomáticos, enquanto que indivíduos homozigotos demonstram sintomas hemorrágicos variáveis. Atualmente observa-se um grande aumento na pesquisa do FV, mas este não tem sido no contexto de problemas hemorrágicos, mas na associação com estudos de trombose (NICOLAES & DAHLBÄCK, 2002).

Níveis elevados do fator VIII são um fator de risco para a trombose venosa e também estão associados com risco de trombose arterial em doenças do coração e derrame (KAMPHUISEN *et al.*, 2001).

2.3 Anticoagulantes

Os anticoagulantes orais ou medicamentos antivitamina K (AVK) são usados na prevenção secundária de fenômenos tromboembólicos em pacientes que apresentaram trombose venosa ou arterial e naqueles com doenças cardíacas que

possam predispor à formação de trombos (LOURENÇO *et al.*, 1997). Sua ação é impedir a carboxilação dos fatores VII, IX, X e II da coagulação, levando à síntese de fatores inativos. Sua ação deve ser monitorada, de forma cuidadosa e periódica, no sentido de se evitar a superdosagem, que pode levar a sangramento. A monitoração é feita por meio da medida do tempo de protrombina, expresso pela razão normalizada internacional (INR) e reflete o efeito anticoagulante do AVK, cuja dose varia para cada indivíduo (LOURENÇO *et al.*, 1998).

Os anticoagulantes orais são derivados cumarínicos ou indandiônicos. As cumarinas são antagonistas da vitamina K que produzem seus efeitos anticoagulantes interferindo na interconversão cíclica da vitamina K e seu 2,3 epóxido. Os fatores de coagulação II, VII, IX e X requerem γ -carboxilação para a sua atividade biológica. As cumarinas produzem seu efeito anticoagulante inibindo a conversão do ciclo da vitamina K, causando assim uma produção hepática parcial de proteínas carboxiladas e descarboxiladas com atividade procoagulante reduzida. Além do efeito anticoagulante, os antagonistas da vitamina K inibem a carboxilação dos anticoagulantes reguladores – proteína C e proteína S – e então tem potencial para exercer o efeito procoagulante (HIRSH *et al.*, 2001).

Os antagonistas da vitamina K (principalmente a varfarina) e heparina estão em uso clínico há aproximadamente 50 anos e sua eficácia no tratamento do tromboembolismo e para a prevenção de certas situações de alto risco, como cirurgia ortopédica, é indiscutível. No entanto, a varfarina e a heparina são associadas com muitas desvantagens relatadas que limitam suas utilidades e têm surgido uma necessidade para criar novos e melhorar os agentes antitrombóticos (HIRSH, 2003).

Os anticoagulantes orais são normalmente prescritos de 3 a 6 meses para tratar a trombose venosa, embolismo pulmonar, infarto do miocárdio e indefinidamente para tratar as pessoas que tem prótese valvular cardíaca, fibrilação arterial com embolização ou desordens hereditárias resultante de um estado hipercoagulável (HARRIS, 1995).

2.3.1 Varfarina

A varfarina é uma mistura racêmica em igual proporção de dois isômeros opticamente ativos, a forma R e S. Tem alta biodisponibilidade, é rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal e alcança concentrações sanguíneas máximas em voluntários saudáveis em 90 minutos após a administração oral. A varfarina racêmica tem uma meia-vida de 36 a 42 horas, circula ligada a proteínas plasmáticas (principalmente a albumina) e é metabolizada no fígado onde os dois isômeros são transformados metabolicamente em diferentes caminhos. A relação dose-resposta da varfarina difere entre indivíduos saudáveis e pode variar em uma extensão muito maior em pacientes doentes (HIRSH *et al.*, 1998). A falta de experiência com o início e a manutenção da terapia da varfarina pode conduzir a uma dosagem inapropriada, a qual pode resultar em anticoagulação elevada (e o risco de hemorragia) ou baixa anticoagulação (podendo prolongar a necessidade do anticoagulante e ser associada com o aumento do risco para a trombose) (GINSBERG *et al.*, 2001).

A característica essencial para a atividade anticoagulante dos cumarínicos é o núcleo de 4-hidroxicumarina ou com substituinte na posição 3. A varfarina tem um átomo assimétrico de carbono no grupo substituinte, conforme demonstrado pela Figura 5 (WIKIPEDIA, 2006).

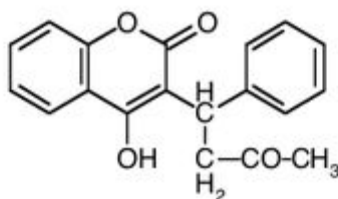


Figura 5. Estrutura química da varfarina sódica.

A dose-resposta da varfarina é influenciada por fatores farmacocinéticos (devido às diferenças na absorção ou liberação metabólica da varfarina) e fatores farmacodinâmicos (devido às diferenças na resposta hemostática para determinadas

concentrações de varfarina). Fatores técnicos também contribuem para a variabilidade na resposta, incluindo imprecisão dos testes de laboratório e comunicação deficiente entre paciente e médico (HIRSH *et al.*, 1998).

Coletas difíceis prejudicam a obtenção de resultados confiáveis, principalmente por favorecerem o consumo precoce dos fatores (antes de o sangue ser misturado com o anticoagulante – o citrato). Alguns problemas resultantes de coleta em veia superficial de fino calibre são:

- o fluxo de sangue na veia é pequeno, retardando a obtenção do volume necessário;
- o espasmo da veia provocado pela punção provoca interrupção precoce do fluxo de sangue, dificultando a obtenção do volume necessário;
- impõem-se agulha fina, através da qual o sangue flui mal para a seringa, retardando ainda mais a obtenção do volume necessário;
- é freqüente movimentar-se a agulha dentro do tecido, para procurar a veia, podendo resultar na transferência de quantidade considerável de tecido para o interior da seringa.

A demora em coletar o volume necessário ou em misturar o sangue com o anticoagulante (citrato) contido no tubo pode, por si só, levar ao consumo de fatores da coagulação. A duração da coleta pode influir também por causa do garrote: a compressão exagerada, durante período longo, promove variações nas pressões no nível capilar, as quais podem mudar um pouco as concentrações de algumas substâncias no sangue local, sendo ocorrência freqüente com as de natureza protéica.

Em crianças, o mais comum é se trabalhar com pequeno volume de sangue – seja porque a punção da veia é difícil, seja porque se deseja minimizar a demora na coleta, seja porque as condições clínicas da criança impossibilitam a retirada do volume necessário. O pequeno volume tem dois inconvenientes: um, o de dificultar a realização de duplicatas; outro, o de criar eventual desproporção com o anticoagulante contido no tubo.

A transferência de tecido para o sangue coletado é uma ocorrência freqüente em coletas difíceis. A presença de tecido acelera a coagulação antes de o sangue sofrer a ação do citrato, provocando consumo de fatores. O TP e o TTP poderão apresentar falsos alongamentos (TERRA, 2000).

A varfarina é um medicamento administrado oralmente cujo efeito anticoagulante é mediado pelos fatores de coagulação vitamina K-dependentes. Conseqüentemente, variações na dieta no consumo de vitamina K podem causar variações no efeito anticoagulante da varfarina. Além disso, variabilidades na afinidade da varfarina pelo seu receptor hepático, interações difundidas com a administração concomitante de outros medicamentos e doenças que levem a uma absorção prejudicada da vitamina K também contribuem para um efeito anticoagulante instável. Por isto, bem como pela razão terapêutica estreita da varfarina, ela deve ser monitorada regularmente e sua dose ajustada a fim de assegurar que seu efeito anticoagulante permaneça dentro da média terapêutica. Por exercer seu efeito nos cofatores da coagulação vitamina K-dependentes, a varfarina atua indiretamente no sistema de coagulação e, como resultado, tem um lento começo de ação (HIRSH, 2003).

Fatores como aceitação do tratamento pelo paciente, massa corporal, dieta, função hepática, depósito corporal de vitamina K, metabolismo individual do medicamento e interação com outros medicamentos influenciam a eficácia dos anticoagulantes orais. A maioria dos pacientes mantidos com anticoagulante oral por longo prazo necessita somente de pequenos ajustes da dose. Entretanto, alguns indivíduos apresentam dificuldades para o controle da terapêutica por apresentarem flutuações nos resultados do TP, ocasionados principalmente por alterações no conteúdo de vitamina K da dieta, ou concomitância com outras doenças ou ainda pelo uso de medicamentos, principalmente antibióticos. Existem numerosos medicamentos que, ao interagirem com os anticoagulantes orais, potencializam sua ação, inibem sua ação ou reduzem sua absorção, interferindo substancialmente na eficácia e segurança da terapêutica. Estes efeitos são causados por deslocamentos da ligação dos anticoagulantes com a albumina ou por inibição ou aceleração do seu clearance (INSTITUTO FLEURY, 2005).

Muitos outros fatores fisiológicos e processos patológicos modificam os efeitos das cumarinas. Diarréia prolongada e a utilização de purgantes também podem ampliar a ação dos fármacos cumarínicos (LEE *et al.*, 1998).

Os anticoagulantes orais, especialmente a varfarina (Marevan®) e a femprocumona (Marcoumar®), interagem da seguinte forma:

✓ **Com medicamentos**

- Significância maior: ocorrem no dia-a-dia, estão devidamente documentadas e podem causar danos ao paciente (Tabela 2).
- Significância moderada: não são prescritas freqüentemente, embora possuam boa documentação e acarretam riscos moderados (Tabela 3).
- Significância menor: os riscos são pequenos, quase não são prescritas e há pouca documentação relatada (Tabela 4).

✓ **Com alimentos**

As principais interações dos anticoagulantes com os alimentos estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 2. Interações de significância maior dos anticoagulantes com medicamentos.

Medicamentos	Interações
Acido nalidíxico	Aumenta o efeito anticoagulante Monitorar o paciente e diminuir a dosagem do medicamento.
Amiodarona	Aumenta os efeitos farmacológicos dos anticoagulantes.
Aspirina	Aumenta o risco de sangramento. Monitorar o paciente.
Cimetidina	Há inibição do metabolismo do anticoagulante, podendo causar sangramentos.
Clofibrato	Potencialização do efeito, sendo necessário reduzir em até 50% a dosagem do anticoagulante para prevenir hemorragias.
Eritromicina	Aumenta o efeito dos anticoagulantes. O sangramento é freqüente.
Fenilbutazona	Aumenta a concentração plasmática do anticoagulante. Diminui a agregação plaquetária com sangramentos gástricos.
Fenobarbital	Aumenta a atividade das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo do anticoagulante, resultando na diminuição do efeito.
Metiltestosterona	Aumenta a ação do anticoagulante. Monitorar o TP.
Rifampicina	Indução do metabolismo anticoagulante, resultando em diminuição do efeito.

Fonte: SOCESP, 2003

Tabela 3. Interações de significância moderada dos anticoagulantes com medicamentos.

Medicamentos	Interações
Azatioprina	Aumenta o efeito do anticoagulante.
Ciclosporina	Diminui o efeito da ciclosporina. Há necessidade de ajuste de dose.
Cisaprida	Diminui o metabolismo do anticoagulante, podendo resultar em sangramentos.
Colestiramina	Diminui efeitos e meia-vida. Se for uso concomitante, administrar a colestiramina três a seis horas antes do anticoagulante.
Fluconazol	Potencialização do efeito do anticoagulante, resultando em sangramentos.
Hidrato de cloral	Por causa do aumento do efeito, é interessante determinar o TP.
Ibuprofeno	Aumenta o TP e sangramentos gastrointestinais.
Indometacina	Aumenta o efeito anticoagulante, podendo causar ulceração gástrica e hemorragia.
Propranolol	Aumenta a concentração sérica e da anticoagulação pela inibição do metabolismo

Fonte: SOCESP, 2003

Tabela 4. Interações de significância menor dos anticoagulantes com medicamentos.

Medicamentos	Interações
Acarbose	Aumenta o efeito anticoagulante.
Clordiazepóxido	O uso associado não demonstrou alterações nas concentrações de ambos os medicamentos.
Clortalidona	Diminui o efeito do anticoagulante, necessitando de ajuste de dosagem.
Difenidramina	Não há grandes modificações nos efeitos de ambos os fármacos.
Espirinolactona	Pode ocorrer diminuição do efeito anticoagulante.
Fluoxetina	Diminui o efeito. É necessário ajuste da dosagem de ambos os fármacos.
Hidróxido de magnésio	Alteração do pH intestinal, diminuindo a absorção do anticoagulante.
Isoniazida	Promove inibição das enzimas hepáticas responsáveis pelo metabolismo do anticoagulante, aumentando o efeito deste e com necessidade de ajuste da dose.
Nortriptilina	A teoria afirma que há interações farmacocinéticas, mas não há relatos "in vivo".
Omeprazol	Aumenta o efeito anticoagulante pela inibição das enzimas do citocromo P450.
Sulfas	Aumenta o efeito e risco hemorrágico. Há deslocamento dos sítios de ligação.

Fonte: SOCESP, 2003

Tabela 5. Principais interações dos anticoagulantes com alimentos.

Alimentos	Interação
Alho	Aumenta o risco de sangramento. Promove efeito antiplaquetário.
Chá verde	Antagonismo do efeito anticoagulante.
Fígado de vaca ou porco	Antagonismo do efeito anticoagulante.
Frutas ricas em vitamina K (pêra, abacate)	Antagonismo do efeito anticoagulante.
Proteínas	Se a dieta for pobre em proteínas, há aumento do efeito.
Vegetais de folhas verdes (couve, espinafre)	Antagonismo do efeito anticoagulante.

Fonte: SOCESP, 2003

Segundo KOROLKOVAS (1994), doses elevadas de paracetamol potencializam a ação dos anticoagulantes cumarínicos e indandiônicos. Também outras interações importantes com os anticoagulantes são a da dipirona, a qual acelera a biotransformação hepática dos anticoagulantes cumarínicos e, assim, diminui o tempo de ação destes; a do piroxicam, que pode potencializar os efeitos de anticoagulantes cumarínicos e indandiônicos e a do Ácido Acetil Salicílico (AAS), o qual pode deslocar os anticoagulantes cumarínicos e indandiônicos de seus locais de ligação às proteínas, pode interferir na coagulação normal e, além disso, doses altas de AAS podem aumentar as necessidades de vitamina K.

BASILIA *et al.* (2005) relata que os suplementos da dieta, especialmente as ervas medicinais, têm atividade farmacológica. Como cada erva compreende muitos e vários componentes, a característica farmacodinâmica e farmacocinética das ervas têm provavelmente muitas facetas. Há uma preocupação importante com os suplementos da dieta, os quais são compostos de diferentes ervas e vitaminas. As ervas também podem interagir com medicamentos e estas interações se tornam clinicamente importantes quando o medicamento, como a varfarina, tem uma janela terapêutica restrita.

O mecanismo de ação dos suplementos da dieta pode ser dividido em atividades farmacológicas diretas e interações indiretas. Estas últimas podem ser

divididas em interações farmacodinâmicas (por exemplo, um efeito aditivo) e interações farmacocinéticas (por exemplo, afetando absorção, distribuição, metabolismo e excreção de outros medicamentos). Os suplementos a serem discutidos a seguir estão baseados na sua popularidade e tal importância no uso concomitante com a varfarina.

- Boldo: é uma erva da América do Sul com atividades antioxidantes usada para tratar doenças digestivas, possivelmente apresenta um efeito farmacológico aditivo.

- Coenzima Q10: composto antioxidante, estruturalmente relacionado à vitamina K. Estudos clínicos indicam que a Coenzima Q10 pode diminuir os efeitos da varfarina.

- Dong Quai: é uma erva chinesa usada para distúrbios menstruais e sintomas da menopausa. Os constituintes de Dong Quai têm propriedades antitrombóticas e podem exercer um efeito aditivo na varfarina.

- Óleo de peixe Ômega-3: o óleo de peixe é freqüentemente usado para reduzir os níveis de colesterol. Seus constituintes podem afetar a agregação plaquetária e/ou os fatores da coagulação vitamina K dependentes.

- Alho: tem sido bastante usado para reduzir o colesterol e para a hipertensão. Seus constituintes ativos inibem a agregação plaquetária e, deste modo, podem induzir a complicações hemorrágicas.

- Gengibre: possui uma capacidade antiemética e é útil para tratar náuseas causadas pelos movimentos. Compostos fenólicos no gengibre inibem a agregação plaquetária humana.

- Ginkgo Biloba: pode melhorar a função cognitiva. Seus constituintes inibem a agregação plaquetária e são relacionados a distúrbios hemorrágicos espontâneos.

- Chá verde: contém vitamina K. Então, consumir chá verde pode antagonizar o efeito do anticoagulante da varfarina.

- Hypericum: é usado como uma erva antidepressiva. A erva induz o citocromo P450 hepático, resultando em um significativo aumento do catabolismo da varfarina em animais e humanos.

- Ginseng: GAGE *et al.* (2005) relata que o ginseng é uma erva amplamente usada como energizante, normaliza os níveis da glicose pós-prandial, ajuda a

memória (quando usado com Ginkgo Biloba) regula a função imune e melhora a função erétil. Um estudo realizado por YUAN *et al.* (2004) confirmou a redução do efeito da varfarina pelo uso de ginseng em voluntários saudáveis.

- Vitaminas: casos relatados sugerem que as vitaminas C, D e E podem ter efeitos na coagulação e/ou interferir na atividade dos anticoagulantes. Porém, a vitamina de maior importância para este estudo é a vitamina K. Segundo COURIS (2005), esta vitamina é lipossolúvel e ocorre naturalmente sob duas formas: a vitamina K₁ (sintetizada pelas plantas) e a vitamina K₂ (sintetizada pela flora bacteriana no intestino). A vitamina K tem um importante papel na modificação pós-translacional dos fatores da coagulação sangüínea (fatores II, VII, IX e X).

- Minerais: estudos da suplementação com cálcio e seus efeitos na hemostasia tem sido realizados, mas não se encontrou nenhuma pesquisa comprovando que a suplementação de cálcio afete a coagulação, entretanto, o magnésio inibe a agregação e adesão plaquetária (BASILA *et al.*, 2005).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

O estudo realizado foi prospectivo observacional, tipo estudo de casos.

3.2 Local de estudo

O estudo foi realizado no Ambulatório A do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), Santa Maria, RS.

3.3 Período de estudo

Os pacientes foram acompanhados no período de junho de 2004 a dezembro de 2005.

3.4 População de estudo

Este estudo foi realizado com 30 pacientes que estavam sob uso de anticoagulantes orais, de ambos os sexos, na faixa etária de 12 a 84 anos, oriundos de diferentes cidades da região central do Estado.

3.5 Variáveis estudadas

3.5.1 Variáveis relacionadas à identificação

As variáveis relacionadas à identificação foram: sexo, idade, altura e peso.

3.5.2 Variáveis relacionadas ao estilo de vida

O uso concomitante com outros medicamentos, alimentação, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física, tabagismo, depressão, ansiedade e história familiar de trombose e/ou doenças cardiovasculares dos participantes desta pesquisa foram analisados durante o desenvolvimento deste projeto.

3.6 Coleta de dados

Foi realizado inicialmente um contato com o médico responsável pelo atendimento no Ambulatório de Angiologia do HUSM a fim de obter o consentimento para o acompanhamento das consultas com os pacientes. Aplicava-se, então, com os pacientes que faziam uso de anticoagulantes orais o questionário (APÊNDICE 1) e obtenção do consentimento livre e esclarecido e pós-informado (APÊNDICE 2). Anotava-se a data de retorno dos pacientes em questão e no momento de seu regresso ao Ambulatório para avaliação de sua conduta frente ao medicamento aplicava-se um novo questionário (APÊNDICE 3).

3.7 Exames laboratoriais

O controle do nível de anticoagulação foi feito pelo TP através do método de Quick e os resultados foram expressos em INR. Foram considerados dentro da faixa terapêutica os pacientes com INR entre 2 e 3.

O TP é o método mais comum usado para monitorar a terapia anticoagulante. O TP é suscetível à depressão de 3 dos 4 fatores procoagulantes vitamina K-dependentes (protrombina e fatores VII e X). O ensaio do TP é executado adicionando uma mistura de cálcio e tromboplastina ao plasma citratado. O termo “tromboplastina” se refere ao extrato contendo fator tecidual/fosfolípido, normalmente de cérebro, pulmão ou placenta que promove a ativação do fator X através do fator VII (HIRSH, 1995).

O intervalo de tempo entre o início da terapia de anticoagulação e a influência no TP é de 48 a 72 horas, embora o efeito anticoagulante máximo seja atingido somente após três a cinco dias. A principal dificuldade no uso do TP para o controle

terapêutico dos anticoagulantes orais é o grau de variação na sensibilidade apresentada por diferentes tromboplastinas comerciais à redução dos fatores de coagulação induzida pela medicação, sensibilidade esta que depende do método de preparação desse reagente.

Para padronizar o TP, era necessário primeiro o estabelecimento de um modelo de calibração das tromboplastinas. Para isso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) designou um lote de tromboplastina de cérebro humano como a primeira referência internacional, que teria índice de sensibilidade igual a 1,0. Desde então, novos lotes de tromboplastinas de referência têm sido desenvolvidos e, através do uso de plasmas padrão, a sensibilidade à redução dos fatores de coagulação de cada uma das tromboplastinas é testada. Mede-se o prolongamento do TP para cada tromboplastina, à medida que são diminuídos os fatores de coagulação dependentes de vitamina K, e dá-se um valor numérico, denominado Índice de Sensibilidade Internacional (ISI), o qual constará no kit comercial. Quanto maior o ISI, menor a sensibilidade do reagente.

Assim, em 1983, a OMS propôs um modelo de padronização do TP, que leva em consideração a relação (R) entre os TPs do paciente e do controle normal, e eleva o valor desta relação ao ISI, compensando assim as diferenças de sensibilidade entre as tromboplastinas. O resultado desta operação foi denominado “Razão Normalizada Internacional” ou INR e pode ser observado na Equação 1 (GAROLO *et al.*, 1999).

$$RNI = R^{ISI}, \quad (\text{Equação 1})$$

onde $R = TP_{\text{paciente}} / TP_{\text{normal}}$

Vantagens do uso do INR no controle da anticoagulação oral:

- Permite ao clínico controlar a anticoagulação de maneira eficaz, reduzindo os possíveis efeitos colaterais da super ou subdosagem do anticoagulante, ajustando a dose sempre que necessário;
- Possibilita uma melhor padronização, maior reprodutibilidade e menor variação interlaboratorial do TP em relação aos resultados expressos em segundos ou atividade protrombínica;

➤ Há também redução de custos, pela diminuição dos efeitos colaterais e pela necessidade de menor número de exames (INSTITUTO FLEURY, 2005).

Para fins de terapêutica e seu controle laboratorial, não tem sentido citar valores normais, e sim valores alvos numéricos – um para cada situação clínica com potencial de tromboembolia.

A Tabela 6 é uma adaptação das recomendações do grupo constituído pelo *American College of Physicians*, pelo *National Heart, Lung and Blood Institute* (Estados Unidos da América - EUA) e pela *British Society for Haematology*.

Tabela 6. Alvos da terapêutica, em diversas situações clínicas, para o INR.

Situações clínicas	INR alvo
Trombose venosa profunda ou sua progressão	2 a 3
- nas formas recidivantes	3 a 4
Embolia pulmonar ou sua progressão	2 a 3
- nas formas recidivantes	3 a 4
Embolia sistêmica, em casos de:	
- fibrilação atrial	2,5 (2 a 3)
- fibrilação atrial não reumática associada com isquemia cerebral recente	3 (2 a 4)
- infarto do miocárdio	2,5 (2 a 3)
- prótese de válvula cardíaca	3,5 (2,5 a 4,5)
- patologia de válvula cardíaca	2,5 (2 a 3)
- embolia sistêmica recidivante	2 a 3

Os resultados dos exames laboratoriais dos pacientes foram obtidos por ocasião das consultas de rotina ao Ambulatório ou na pasta do paciente que se encontrava no SAME (Serviço de Arquivo Médico e Estatístico) do HUSM. Os pacientes eram submetidos à coleta de sangue pela parte da manhã e avaliados pelo médico à tarde do mesmo dia. Em sua pasta eram anotados a dose do anticoagulante oral, o valor do INR e observações como a presença de complicações, uso de outras medicações, intercorrências, além de alterações na dose diária do medicamento ou na dieta. Todos os testes foram realizados no LAC (Laboratório de Análises Clínicas) em sistemas automatizados, seguindo as instruções dos fabricantes.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dos 30 pacientes analisados no período, observou-se que aqueles com nível inadequado de anticoagulação compareceram as consultas com maior frequência, em função do ajuste da dose do anticoagulante enquanto que os pacientes com menor número de consultas refletem a população de pacientes mais estáveis.

Os pacientes foram divididos em três classes conforme seus níveis de INR: níveis elevados, adequados ou baixos.

1) Pacientes com INR elevado: estes representaram 17,25% da população estudada (Figura 6), sendo 20% do sexo masculino e 80% do sexo feminino.

Estes pacientes apresentaram algumas características peculiares e importantes, como:

- 20% dos pacientes desta classe não usavam adequadamente o anticoagulante;
- 80% dos pacientes utilizavam outros medicamentos concomitantemente com o anticoagulante;
- 80% dos pacientes não consumiam alimentos ricos em vitamina K..

Pacientes com INR elevado

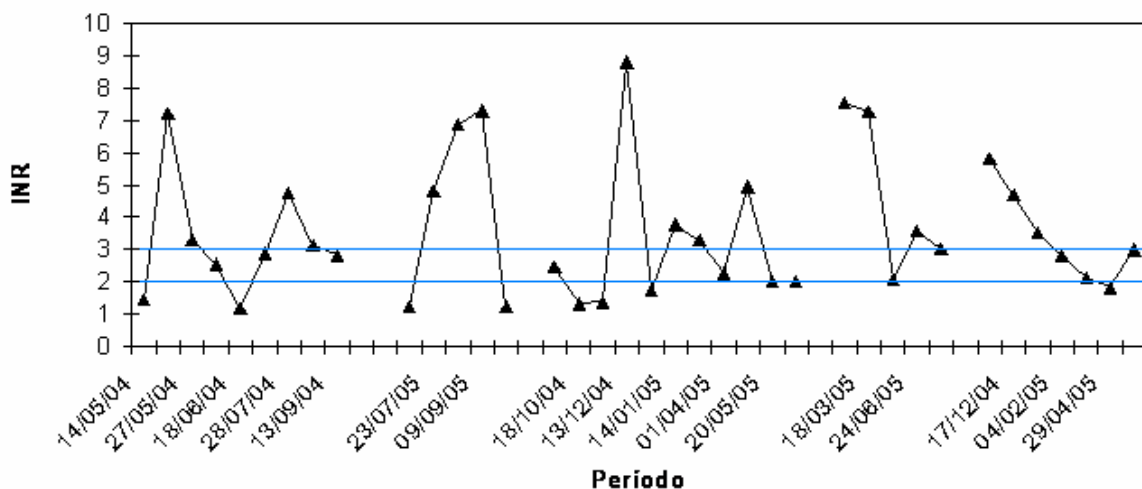


Figura 6. Representação dos pacientes com INR elevado.

2) Pacientes com INR adequado: representaram 48,27% da população de estudo (Figura 7). Destes, 50% eram do sexo masculino e 50% do sexo feminino, das quais 100% das mulheres fizeram uso de contraceptivo oral e/ou reposição hormonal.

Estes pacientes apresentaram características especiais e relevantes, tais como:

- 78% dos pacientes utilizavam outros medicamentos, além do anticoagulante;
- 57% dos pacientes desta classe consumiam alimentos ricos em vitamina K;
- 21% dos pacientes eram fumantes;
- 78% dos pacientes tinham menos de 50 anos;
- 50% dos pacientes tinham conscientização na conduta do tratamento e, com isso, controlavam sua dieta, mantendo-a equilibrada, sem grandes variações.

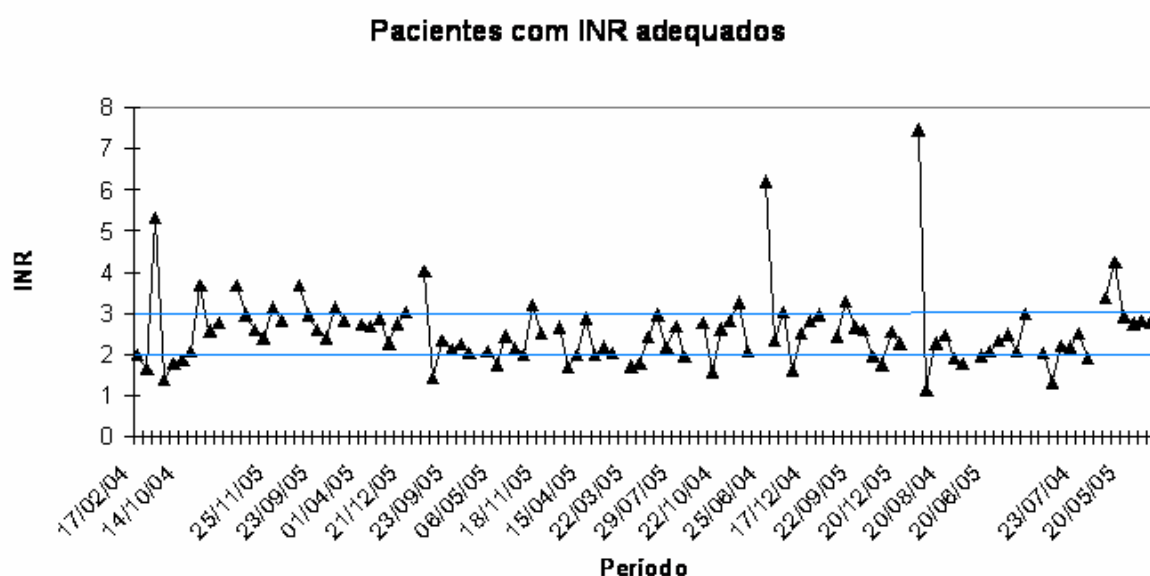


Figura 7. Representação dos pacientes com INR adequado.

3) Pacientes com INR baixo: representaram 34,48% da população de estudo (Figura 8), sendo que os pacientes do sexo masculino significaram 70% e os do sexo feminino 30 %.

Estes pacientes apresentaram características em comum, tais como:

- 70% dos pacientes utilizavam outros medicamentos, além do anticoagulante;
- 60% dos pacientes desta classe consumiam alimentos ricos em vitamina K;

- 70% dos pacientes tinham mais de 60 anos.

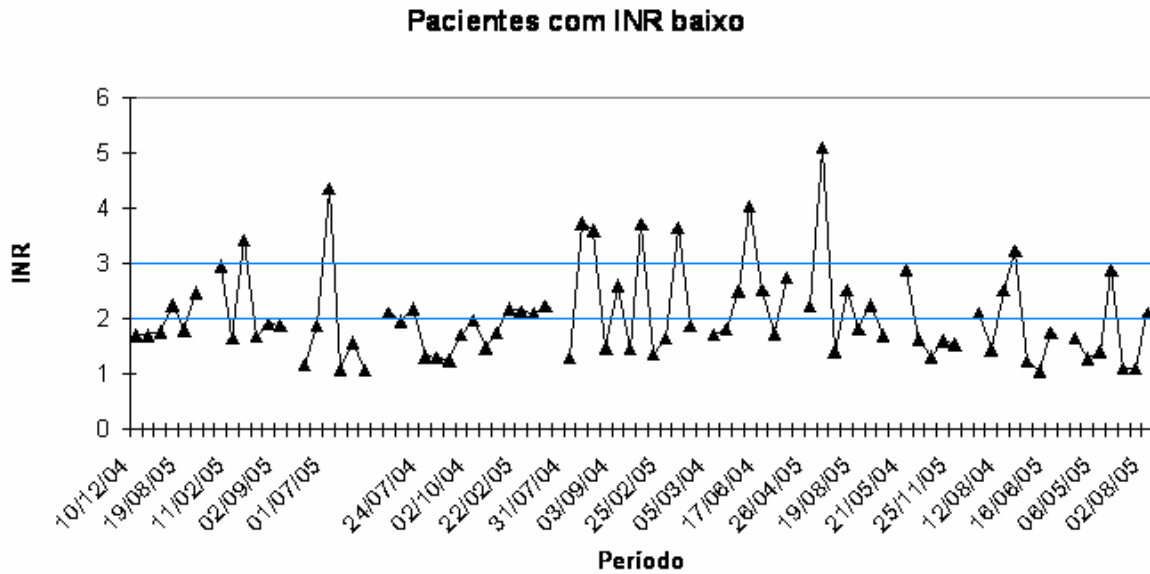


Figura 8. Representação dos pacientes com INR baixo.

Através dos dados obtidos, observou-se que a idade média dos pacientes estudados foi de 48 anos, variando de 12 a 84 anos. O anticoagulante mais utilizado foi a varfarina: 90% dos pacientes, e apenas 10% dos pacientes utilizaram a femprocumona, conforme pode ser visualizado na Figura 9. A dose necessária para atingir o nível adequado de anticoagulação variou muito entre e intrapacientes.

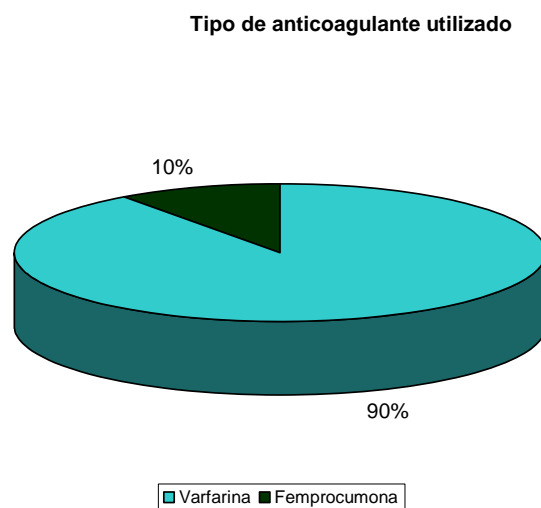


Figura 9. Distribuição do pacientes em relação ao anticoagulante utilizado.

O tabagismo esteve presente em 50% dos pacientes estudados, sendo que destes 6,67% fumaram entre 10 e 20 anos, 53,33% fumaram entre 20 e 30 anos e 40% fumaram entre 30 e 40 anos, o que pode ser observado na Figura 10.

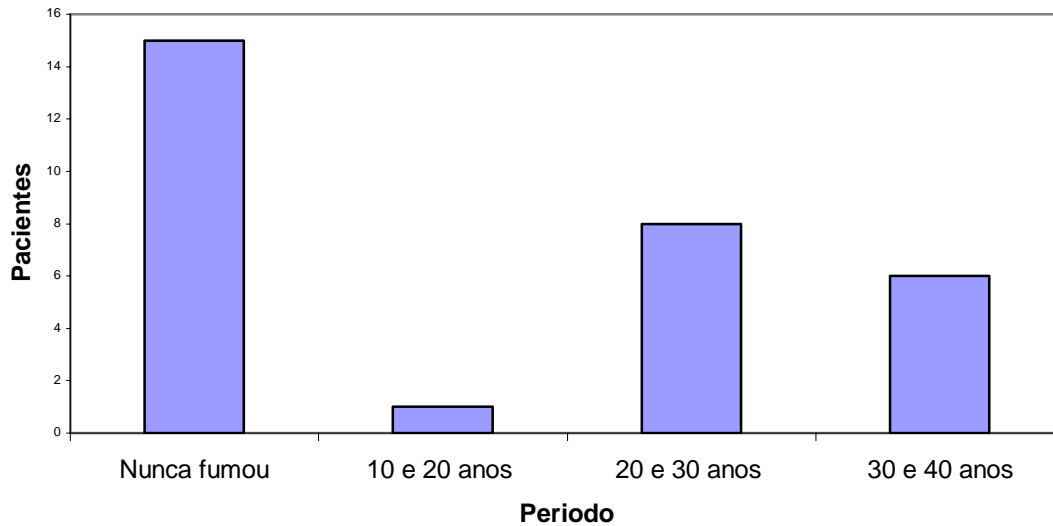


Figura 10. Distribuição do pacientes em relação ao fumo.

Os pacientes que mantiveram os valores do INR na faixa adequada à terapêutica representaram 49% da população estudada (Figura 11).

Distribuição dos pacientes em relação ao intervalo terapêutico ideal recomendado para o INR

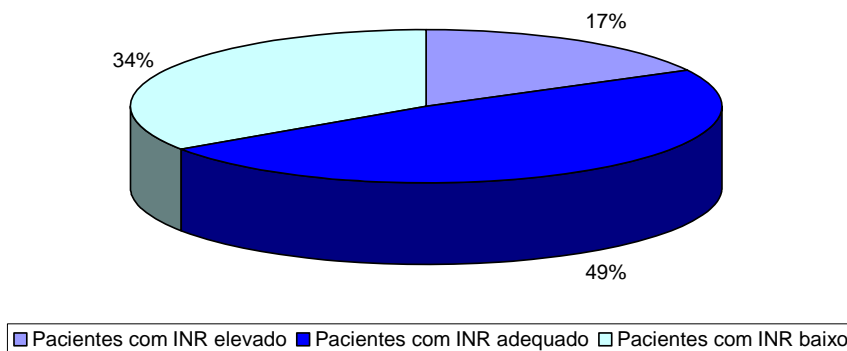


Figura 11. Distribuição dos pacientes em relação ao intervalo terapêutico ideal recomendado para o INR.

Níveis acima de 4 nos valores do INR foram observados em 10 pacientes e o tratamento desta condição foi realizado na maioria das vezes pela diminuição da dose e/ou suspensão do medicamento. Do número total de pacientes, 13,3% (4 pacientes) apresentaram hemorragia: dois homens e duas mulheres, todos com INR entre 4 e 7. Um paciente teve hematúria, sendo tratado com a suspensão do medicamento por dois dias.

A seguir será discutido para cada paciente o gráfico do valor do INR em função do tempo em que o mesmo foi acompanhado pela ocasião de suas consultas ao ambulatório.

✓ **Paciente 1**

O paciente 1, sexo feminino, 61 anos, fumou durante 40 anos, apresentou história familiar de trombose e doenças circulatórias, realizou duas cirurgias, fez reposição hormonal através de postoval e fazia uso dos seguintes medicamentos: amitriptilina, prednisona, cilostazol e carbamazepina, salientando que esta última inibe a ação do anticoagulante. Como principais constituintes de sua dieta estão os vegetais de folhas verdes, algumas frutas ricas em vitamina K, as proteínas e o consumo elevado de alho. O paciente apresentava alguns fatores de risco adquiridos e também interações alimentares importantes com o anticoagulante, algumas antagonizando e outras potencializando o efeito do fármaco, conforme a literatura.

Através da Figura 12, observa-se que das 6 consultas realizadas pela paciente em apenas duas ocorreu um aumento do valor do INR, isto pode ter ocorrido devido ao uso de paracetamol nas semanas relativa aos exames dos dias 20/05 e 18/11/2005, conforme presente na ficha individualizada desta paciente, uma vez que consta na literatura que a interação deste fármaco com o anticoagulante potencializa a sua ação.

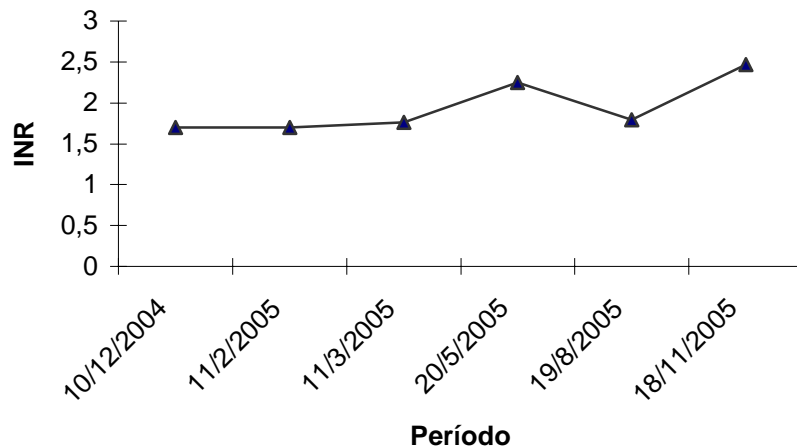


Figura 12. Variação INR do paciente 1, no período de dezembro de 2004 a novembro de 2005.

✓ **Paciente 2**

O paciente 2, sexo masculino, 40 anos, fumante, desenvolveu um tromboembolismo pulmonar e possuía histórico familiar de trombose. Entre os principais constituintes de sua dieta estão os vegetais de folhas verdes e as proteínas, além do uso ocasional do boldo como erva medicinal. Sabe-se da interação aditiva desta erva (boldo) com o anticoagulante e, por outro lado, a ação antagônica dos vegetais e proteínas, reduzindo o efeito do medicamento.

Observando a Figura 13, verifica-se que os maiores valores de INR foram obtidos nos exames dos dias 28/04 e 14/12/2004. Consta na ficha deste paciente que nas semanas precedentes ao exame do dia 28/04/2004 o paciente fez uso de boldo. Verificando ainda a ficha, o paciente relatou que apresentou febre na semana respectiva ao exame do dia 14/12/2004 e fez uso de paracetamol e novamente salientou o uso do boldo, o que caracterizou um aumento no valor do INR, uma vez que estes elementos produzem um efeito aditivo na ação do anticoagulante.

O menor valor de INR foi observado no exame do dia 16/09/2004 e pode ser devido ao uso irregular do medicamento em função de problemas financeiros relatados pelo paciente.

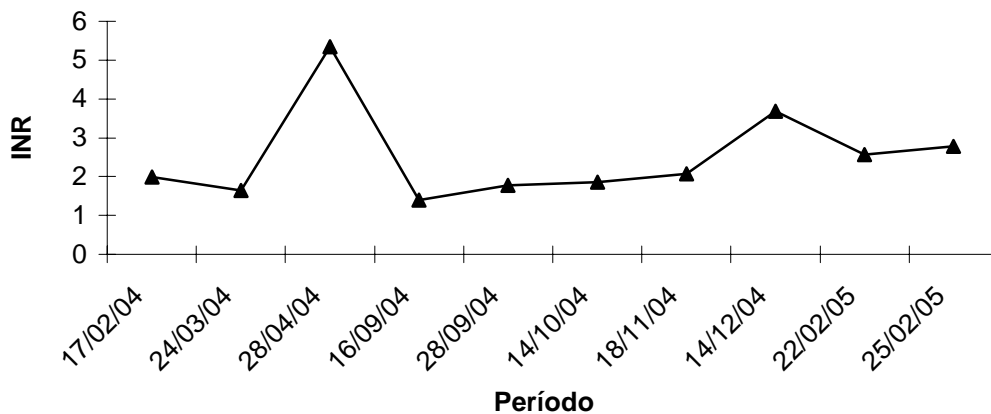


Figura 13. Variação INR do paciente 2, no período de fevereiro de 2004 a fevereiro de 2005.

✓ **Paciente 3**

O paciente 3, sexo feminino, 21 anos desenvolveu uma TVP pós-cesárea, apresentava história familiar de trombose, fazia uso regular de contraceptivo oral e, ocasionalmente, de laxante. Na sua dieta estão mencionados os vegetais verdes, o óleo de soja e a maionese, alimentos estes que possuem altas quantidades de vitamina K, fato que justifica a diminuição do valor do INR nas análises realizadas até a semana do dia 04/11/2005 (Figura 14), no entanto, os valores de INR da paciente mantiveram-se dentro dos níveis recomendados para a terapêutica, salientando ainda que não houve alteração na dose do medicamento neste período.

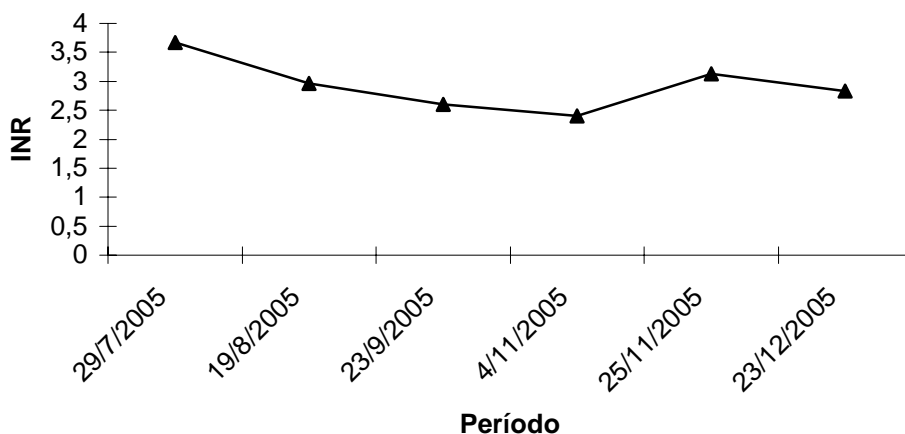


Figura 14. Variação INR do paciente 3, no período de julho a dezembro de 2005.

✓ **Paciente 4**

O paciente 4, sexo feminino, 47 anos, hipertensa, apresentava hiperlipidemia, realizava tratamento psiquiátrico e estava em uso dos seguintes medicamentos: flunarizina, diazepam, sinvastatina, captopril e furosemida. A paciente comenta que desde que começou a utilizar o anticoagulante, alterou sua dieta em função de saber da interação deste com alguns alimentos, não consumindo verduras e vegetais verdes, mantendo apenas o uso do alho em sua alimentação. Observa-se na Figura 15 que os valores do INR ficaram na faixa de 2,3 a 3,0 ou seja, dentro dos níveis adequados de coagulação, sem grandes variações no período estudado.

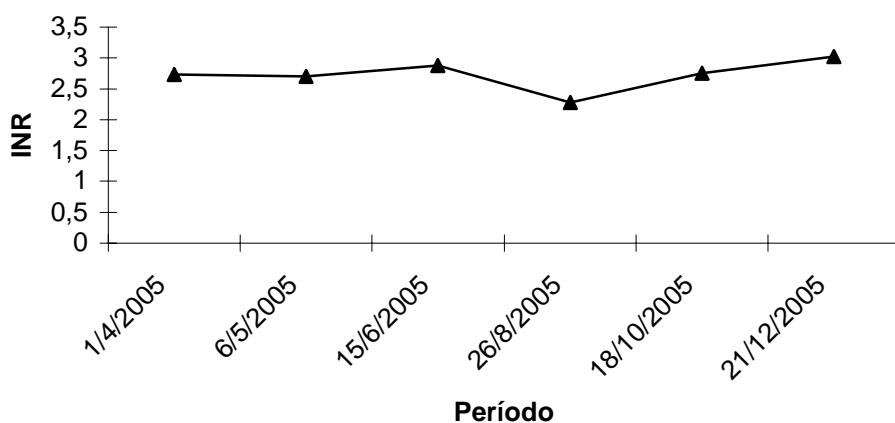


Figura 15. Variação INR do paciente 4, no período de abril a dezembro de 2005.

✓ **Paciente 5**

O paciente 5, sexo masculino, 22 anos, não apresentou nenhum fator de risco adquirido, sendo então sugerida a pesquisa de possível trombofilia. Consumia quantidades elevadas de proteínas, maionese e alho.

O paciente fez uso de dipirona na semana em que o exame do dia 11/02/05 foi realizado, o que corresponde na Figura 16. a uma diminuição no valor do INR, uma vez que a dipirona parece diminuir a ação do anticoagulante, acelerando seu metabolismo hepático.

Através da ficha individualizada, o paciente relatou que fez uso de alho em maior quantidade em sua dieta na semana precedente ao exame do dia 25/02/05, onde houve um aumento acentuado no valor do INR, conforme Figura 16. Também

se pode observar que para este paciente houve várias alterações na dose do anticoagulante em função do seu ajuste à terapêutica.

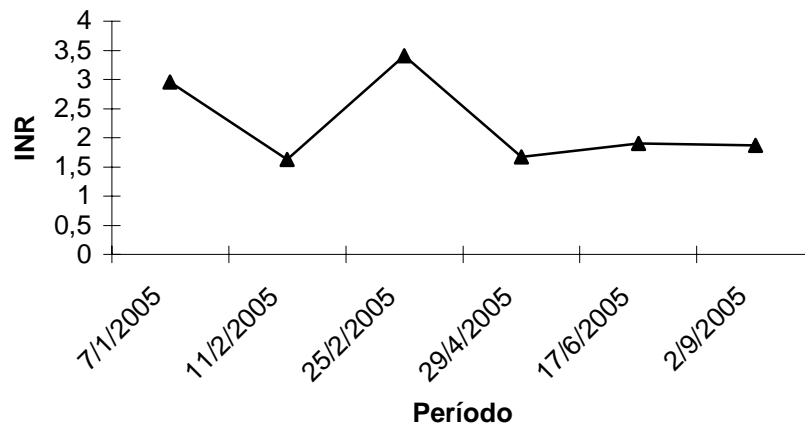


Figura 16. Variação INR do paciente 5, no período de janeiro a setembro de 2005.

✓ **Paciente 6**

O paciente 6, sexo feminino, 31 anos, apresentava história familiar de doença cardiovascular, realizou duas cirurgias, sofria de ansiedade agravada com o início da trombose, fez uso de contraceptivo oral – trinordiol, durante oito anos e estava em uso de amitriptilina e pentoxifilina, sendo que este produz um efeito de potencializar a ação do anticoagulante, o que não foi evidenciado na Figura 17.

Como parte integrante de sua dieta encontra-se o óleo de soja, os vegetais verdes e as proteínas. Em todas as fichas individualizadas realizadas nas semanas dos exames, a paciente consumiu verduras e vegetais de folhas verdes em grande quantidade, fato este que provoca uma alteração nos valores do INR, pois tais vegetais apresentam um alto conteúdo de vitamina K. Na consulta do dia 23/09/05, foi suspenso por orientação médica o uso da pentoxifilina e indicado apenas dipirona no caso de dor. A paciente relata que desde o início do tratamento procurou manter seus hábitos alimentares e atividades similares todas as semanas.

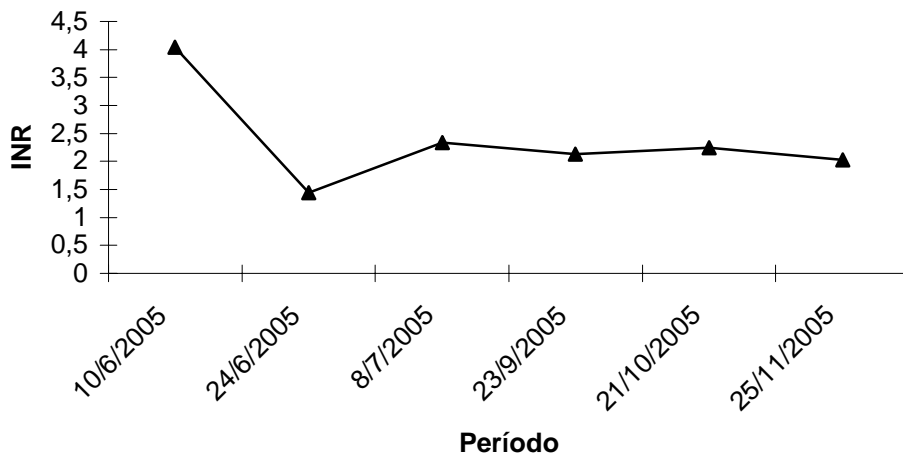


Figura 17. Variação INR do paciente 6, no período de junho a novembro de 2005.

✓ **Paciente 7**

O paciente 7, sexo feminino, 40 anos, portadora de diabetes, obesidade e deficiência de proteína C e S, estava em uso de metformina e venalot. Como parte de sua dieta estavam as proteínas, hortaliças folhosas, frutas ricas em vitamina K e o óleo de soja, todos estes contêm quantidades elevadas de vitamina K, o que acarretaria um efeito antagônico na ação do anticoagulante, porém isso não se refletiu de forma a diminuir o INR, mas possivelmente pode ser a causa da dificuldade do ajuste da dose na terapêutica, o que está evidenciado na Figura 18. Essa dificuldade no ajuste da dose do medicamento se observou pelo acompanhamento das várias consultas que a paciente realizou ao ambulatório.

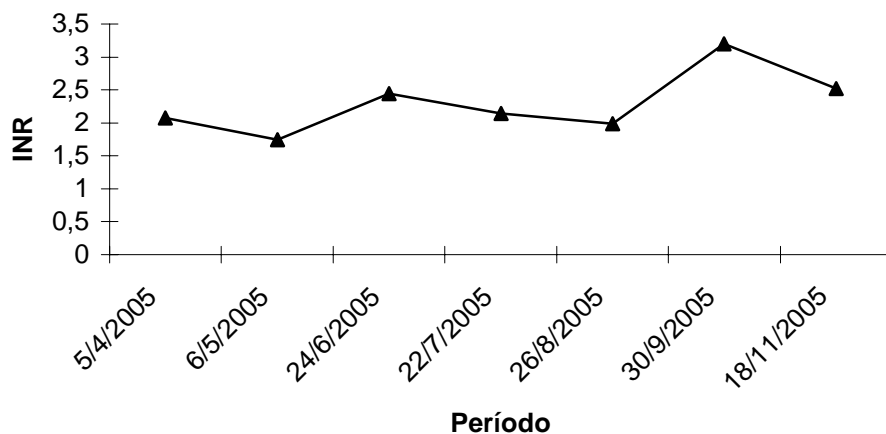


Figura 18. Variação INR do paciente 7, no período de abril a novembro de 2005.

✓ **Paciente 8**

O paciente 8, sexo masculino, 50 anos, realizou uma cirurgia de amputação de artelho, na qual desenvolveu a trombose. Possuía diabetes, hiperlipidemia e hipertensão, utilizava os seguintes medicamentos: nifedipina, captopril, hidroclorotiazida, atensina, sinvastatina e ácido acetil salicílico, sendo que este último potencializa o efeito antihemostático da varfarina. Através da ficha individualizada, o paciente informou que consumiu altas quantidades de hortaliças folhosas e proteínas nas semanas precedentes aos exames dos dias 05/01/2005 e 13/05/2005, demonstrado na Figura 19 como uma diminuição nos valores do INR, uma vez que àqueles alimentos possuem quantidade elevada de vitamina K.

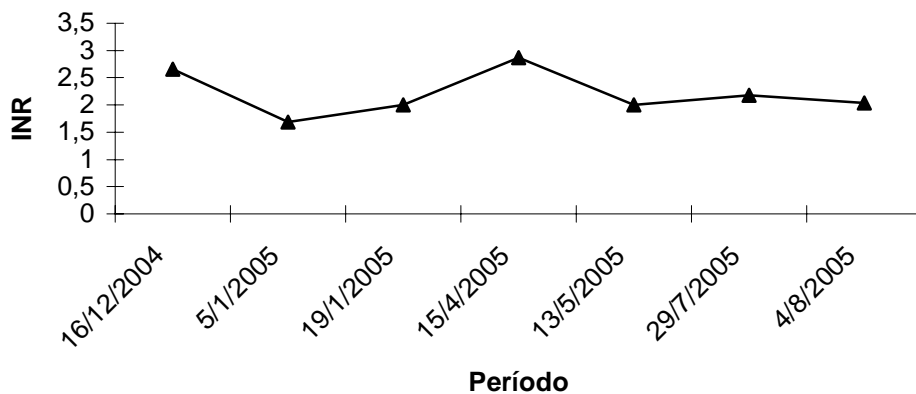


Figura 19. Variação INR do paciente 8, no período de dezembro de 2004 a agosto de 2005.

✓ **Paciente 9**

O paciente 9, sexo feminino, 48 anos, fumou durante vinte e oito anos, realizou um cateterismo cardíaco em maio de 2005 e logo após desenvolveu a trombose. Apresentava diabetes, hiperlipidemia e hipertensão, em uso de metformina, captopril, insulina, sinvastatina, enalapril, hidroclorotiazida e ácido acetil salicílico. Em sua dieta constavam as hortaliças folhosas, muitas frutas ricas em vitamina K e o óleo de soja.

Conforme demonstrado na Figura 20 ocorreu um aumento brusco do INR na semana do dia 01/07/2005, no entanto, não se obteve uma explicação coerente através dos dados relatados pela paciente. Em função do aumento inesperado do valor do INR houve alteração na dose do anticoagulante refletindo na diminuição destes valores nos exames seguintes.

A paciente exibiu o quadro de hemorragia digestiva alta uma semana após a última consulta ao ambulatório, onde procurou o pronto atendimento e o procedimento adotado foi a suspensão do medicamento por orientação médica.

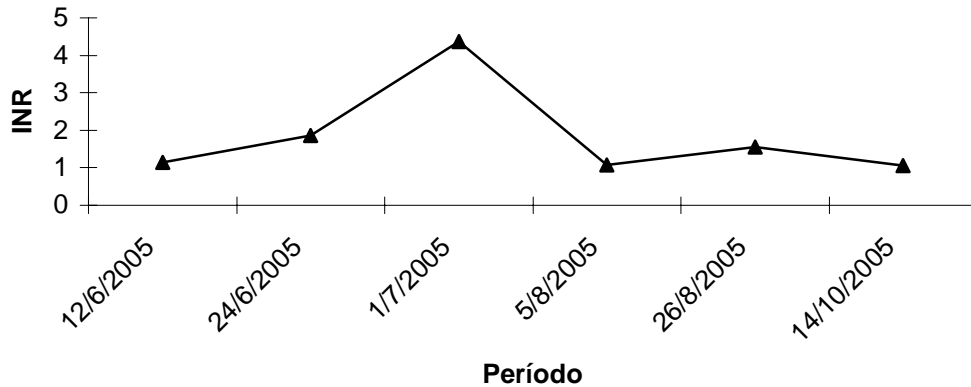


Figura 20. Variação INR do paciente 9, no período de junho a outubro de 2005.

✓ **Paciente 10**

O paciente 10, sexo masculino, 12 anos, apresentava obesidade mórbida, deficiência de proteína C e S e também história familiar de trombose. O paciente praticava atividade física regular e sua dieta era regulada por um programa nutricional, o qual constava principalmente de proteína e vegetais.

O paciente manteve um nível regular nos valores do INR, na faixa de 1,7 a 3,0 (Figura 21), variando de forma a se manter dentro da média terapêutica esperada, uma vez que sua dieta era monitorada regularmente.

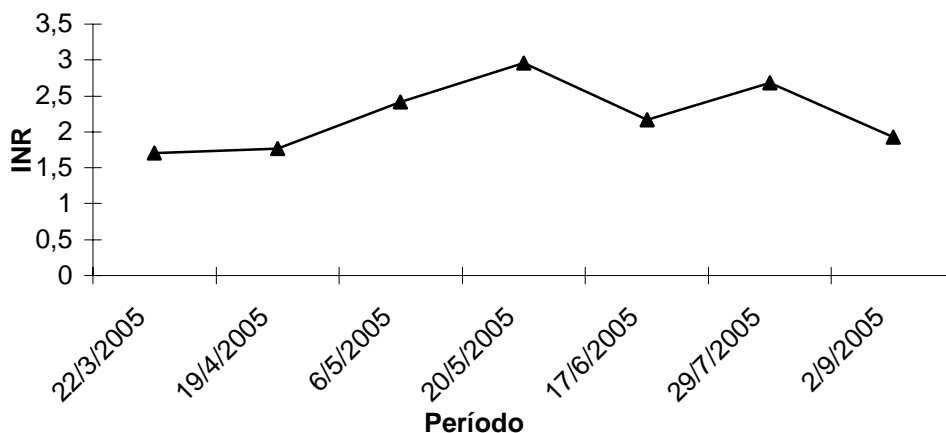


Figura 21. Variação INR do paciente 10, no período de março a setembro de 2005.

✓ **Paciente 11**

O paciente 11, sexo masculino, 46 anos, fumou durante 5 anos, era diabético, hipertenso, realizou uma amputação do membro inferior direito, tinha deficiência de proteína S e história familiar de doença cardiovascular. Através das fichas individualizadas observou-se que o paciente se mostrava bem hidratado, sua dieta era bastante gordurosa e constava também de vegetais de folhas verdes e pouca proteína. Estava em uso de captopril e metformina. Notou-se que ocorreram alterações contínuas da dose do medicamento, em função do ajuste à terapêutica, porém não se percebeu nenhum fator relevante que possa justificar a discrepância dos resultados de uma consulta à outra (Figura 22).

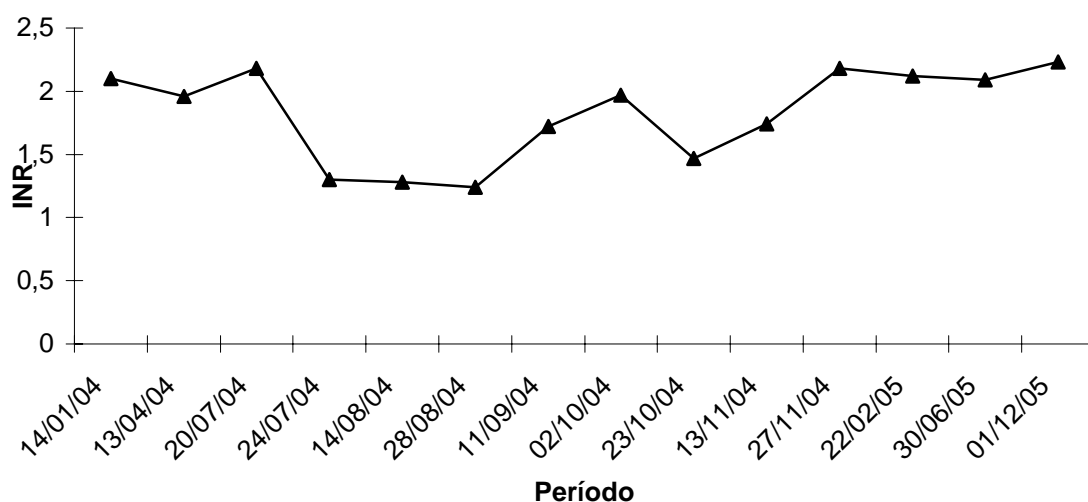


Figura 22. Variação INR do paciente 11, no período de janeiro de 2004 a dezembro de 2005.

✓ **Paciente 12**

O paciente 12, sexo masculino, 68 anos, fumou durante 55 anos, com história familiar de doença cardiovascular, desenvolveu a após um trauma em abril de 2004. Utilizava, por vezes, vitamina C e laxante, os quais segundo a literatura atuam de forma a diminuir a resposta ao anticoagulante, fato este que se sucedeu na semana precedente aos exames do dia 04/06/2004 e 13/09/2004. Sua dieta constava principalmente de vegetais de folhas verdes e frutas ricas em vitamina K e conforme as fichas individualizadas, o paciente salientou que fez uso acentuado dos vegetais e frutas em especial nas semanas precedentes aos dias 18/06/2004 e 09/08/2004, o que pode ser visualizado na Figura 23 como uma diminuição do valor do INR.

O paciente relata ainda que, algumas vezes, por falta de organização, não usava adequadamente o anticoagulante, fato este aconteceu na semana referente ao exame do dia 16/06/04, o que pode ser percebido pelo decréscimo do valor do INR, conforme a Figura 23. Também se pode observar, através das fichas, que nos dias referentes aos exames, o paciente deixava de usar a medicação para a realização dos mesmos. O paciente apresentou TP e TTP incoaguláveis no dia 25/11/04, o que levou os médicos a suspender a medicação.

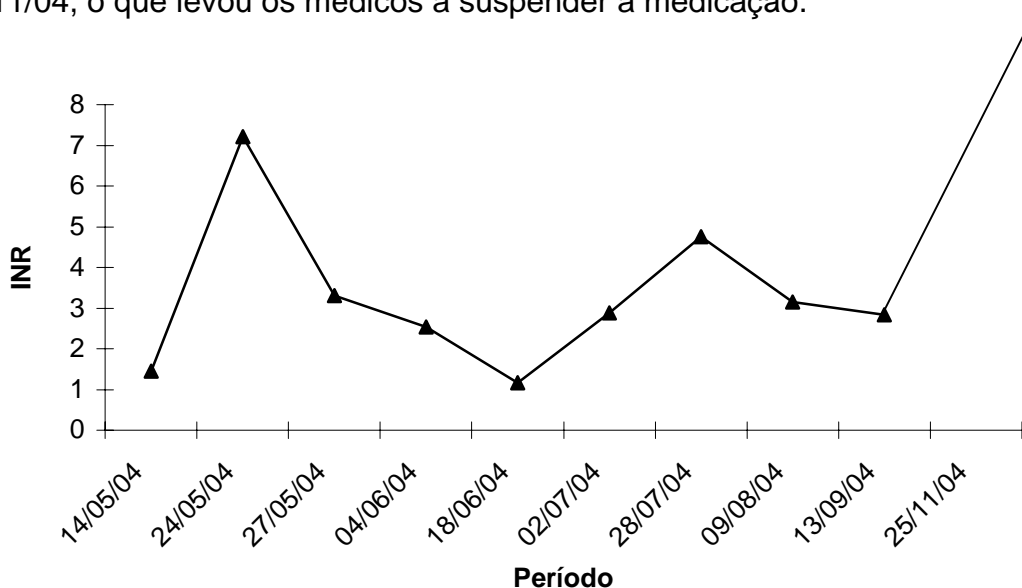


Figura 23. Variação INR do paciente 12, no período de maio a novembro de 2004.

✓ **Paciente 13**

O paciente 13, sexo masculino, 75 anos, realizou uma cirurgia de vesícula, não apresentou qualquer tipo de fator de risco quer seja adquirido ou herdado e também não fazia uso de outro tipo de medicação. Através das fichas individualizadas percebeu-se que o paciente se encontrava bem hidratado, a sua dieta era gordurosa e constava principalmente de proteínas. Observou-se ainda que houve uma certa dificuldade em ajustar a dose do medicamento ao paciente, no entanto, o mesmo não apresentou nenhum fator relevante que justificasse a grande variação do INR nas consultas realizadas (Figura 24).

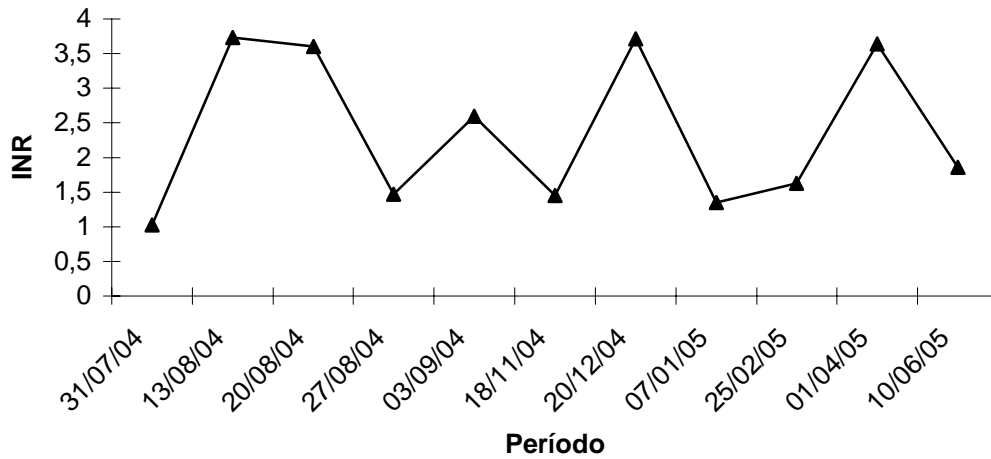


Figura 24. Variação INR do paciente 13, no período de julho de 2004 a junho de 2005.

✓ **Paciente 14**

O paciente 14, sexo masculino, 84 anos, apresentava história familiar de trombose. Fazia uso regular de laxante, o qual implica na resposta ao anticoagulante, fato ocorrido nas semanas respectivas aos exames dos dias 19/03/2004 e 03/08/2004. Na semana respectiva ao exame do dia 28/05/2004, o paciente fez uso de sulfametoxazol/trimetropin por ocasião de uma infecção urinária, ocasionando um aumento no valor do INR o qual está representado na Figura 25, visto que este antibiótico potencializa o efeito do anticoagulante conforme consta na literatura.

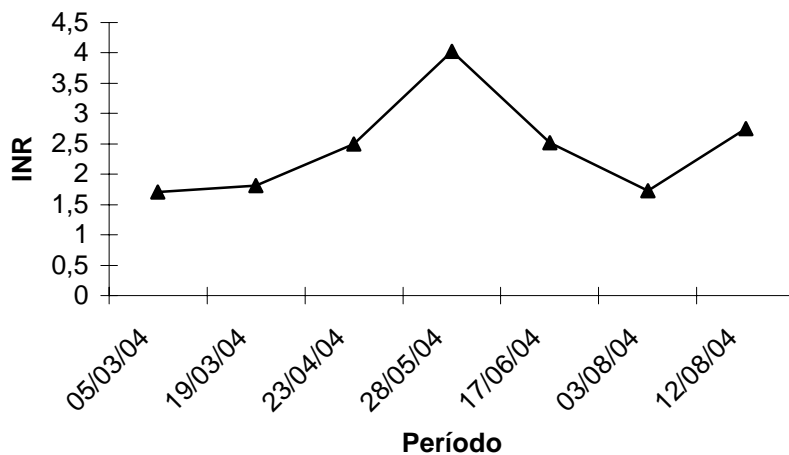


Figura 25. Variação INR do paciente 14, no período de março a agosto de 2004.

✓ **Paciente 15**

O paciente 15, sexo masculino, 45 anos, com história familiar de doença cardiovascular, sofria de depressão e estava em uso dos seguintes medicamentos: amitriptilina e bromazepan. Na sua dieta constavam algumas hortaliças folhosas e proteínas, salientando que o paciente afirmava manter a sua dieta constante. Observou-se que houve poucas alterações para ajustar a dose do medicamento ao paciente, pois o mesmo conseguia permanecer com os níveis de INR na faixa de 1,6 a 3,3, sem elevadas disparidades, conforme a Figura 26.

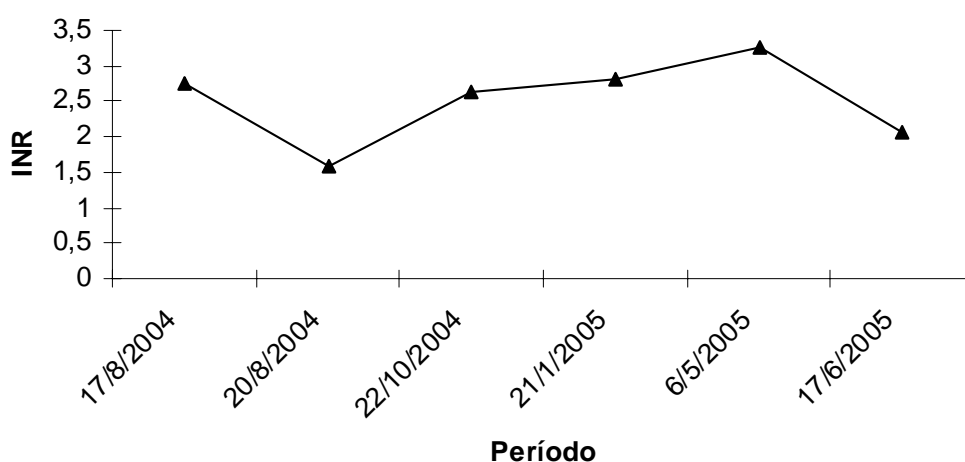


Figura 26. Variação INR do paciente 15, no período de agosto de 2004 a junho de 2005.

✓ **Paciente 16**

O paciente 16, sexo masculino, 40 anos, hipertenso, com histórico familiar de doença cardiovascular, realizou uma cirurgia de retirada de esôfago. O paciente relata ter sua alimentação bastante controlada, sem muitas alterações. Sua dieta consta principalmente de proteínas, não consumindo verduras, vegetais verdes nem as frutas ricas em vitamina K, como pêra, abacate e outras. Através da ficha individualizada do paciente, observou-se que o mesmo fez uso de dipirona na semana em que ocorreu o exame do dia 08/10/2004, o que caracterizou, conforme visualizado na Figura 27, uma diminuição no valor do INR.

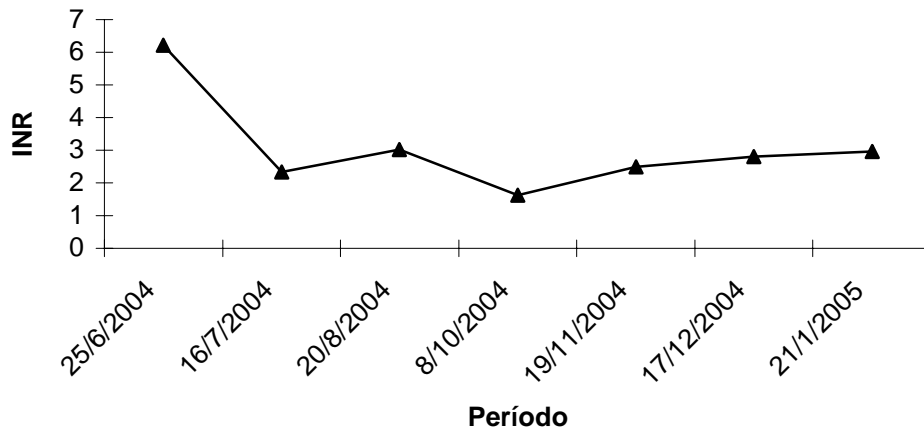


Figura 27. Variação INR do paciente 16, no período de junho de 2004 a janeiro de 2005.

✓ Paciente 17

O paciente 17, sexo feminino, 80 anos, realizou uma cirurgia de prótese de quadril, sofria de depressão e estava em uso dos seguintes medicamentos: cebralat, vertizine D, lorazepan, beserol, ginkgo biloba, ácido acetil salicílico e fluoxetina, sendo que estes dois últimos potencializam o efeito do anticoagulante, além de usar uma erva medicinal que está relacionada a hemorragias espontâneas, conforme consta na literatura. Através da ficha individualizada, a paciente relatou que consumiu em maior quantidade ginkgo biloba na semana precedente ao exame do dia 20/05/2005, o que acarretou, conforme se observa na Figura 28, uma potencialização no efeito do anticoagulante.

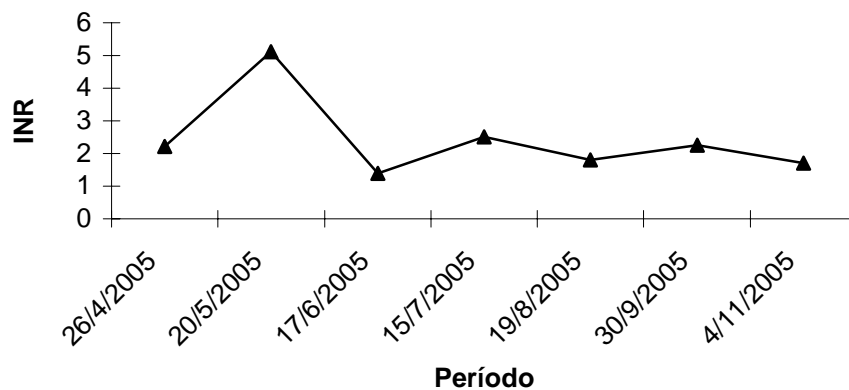


Figura 28. Variação INR do paciente 17, no período de abril a novembro de 2005.

✓ **Paciente 18**

O paciente 18, sexo feminino, 44 anos, com história familiar de trombose, realizou duas cirurgias, sendo que após uma delas, a de varizes, desenvolveu a trombose e sofreu um tromboembolismo pulmonar. A paciente usou contraceptivo oral por apenas um ano e estava em uso dos seguintes medicamentos: biofenac, venalot, hidroclorotiazida e castanha-da-índia. A paciente realizava caminhada três vezes/dia de quinze minutos cada; também relata que teve sangramento gengival na semana relativa ao exame do dia 02/09/2005. A sua dieta era baseada em poucas verduras e bastante gordura - a base de óleo de soja, óleo este que contém quantidades elevadas de vitamina K. Na semana do dia 09/09/2005 teve novos sangramentos e procurou o pronto atendimento, onde se realizou o procedimento de suspender a medicação por 10 dias e logo após reiniciar com a mesma dose anterior até a próxima consulta - dia 07/10/2005. Através da ficha individualizada, a paciente apresentou febre e fez uso de dipirona na semana antecedente ao exame do dia 07/10/2005, ocasionando a diminuição dos valores de INR conforme demonstrado na Figura 29. Destaca-se ainda o fato de que em várias consultas que a paciente fez ao ambulatório, a mesma não trazia os exames solicitados, o que dificultava manter um controle melhor da sua anticoagulação.

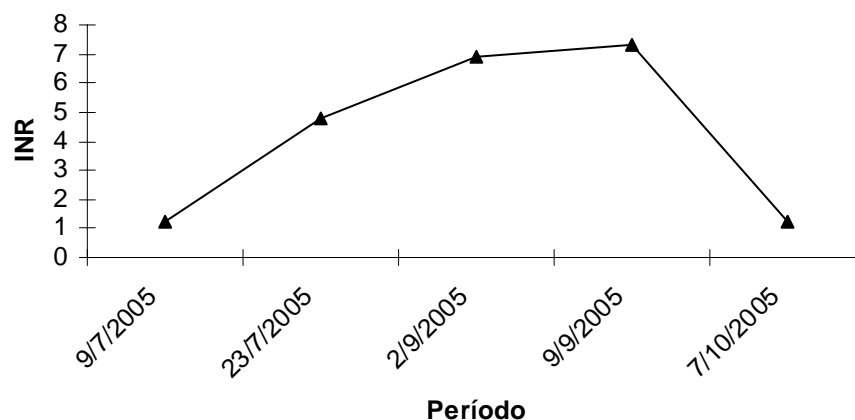


Figura 29. Variação INR do paciente 18, no período de julho a outubro de 2005.

✓ **Paciente 19**

O paciente 19, sexo feminino, 66 anos, diabética, hipertensa, com hiperlipidemia, utilizava os medicamentos: aminofilina, clortalidona, glibenclamida, glimepirida e diosmin. Através das fichas individualizadas, a paciente relatou ter usado laxante nas semanas respectivas aos exames dos dias 08/11/2004, 25/02 e 01/04/2005, o que pode ser visualizado na Figura 30 como uma redução nos valores do INR, visto que o efeito do medicamento é diminuído quando associado com laxante. Sua dieta constava de margarina e poucos vegetais e folhas verdes, destacando ainda que a dieta pobre em proteínas pode aumentar o efeito do anticoagulante conforme a literatura, porém a grande variação dos valores do INR observada na Figura 30 não é explicada através da avaliação feita com a paciente, uma vez que também houve várias mudanças na dose do anticoagulante para adequar-se a terapêutica. A paciente apresentava muitos hematomas pelo corpo e em um deles formou-se uma ulceração.

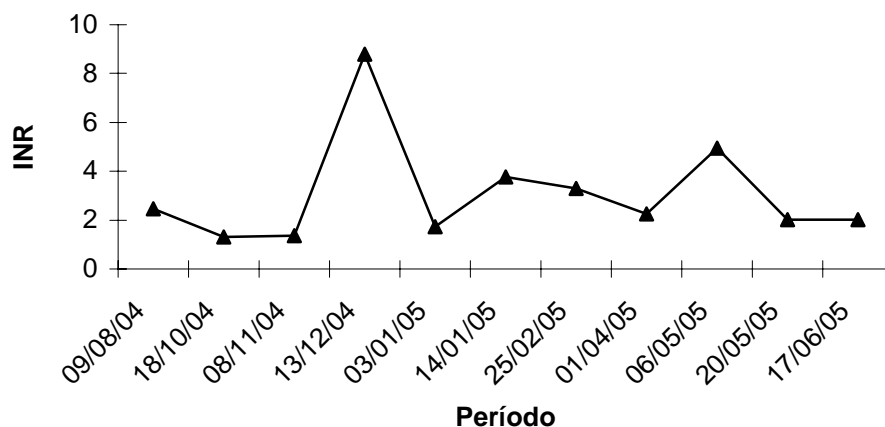


Figura 30. Variação INR do paciente 19, no período de agosto de 2004 a junho de 2005.

✓ **Paciente 20**

O paciente 20, sexo feminino, 76 anos, hipertensa, chagásica crônica, com história familiar de trombose, apresentava também estados depressivos, fumou durante 36 anos, fez reposição hormonal e realizou uma cirurgia de apêndice. Em uso de: captopril, vertex, sertralina e omeprazol, sendo que este potencializa a ação do anticoagulante conforme a literatura. A paciente relata que desde que começou a usar o anticoagulante controla sua alimentação e não consome mais verduras ou

folhas verdes, pois foi assim instruída. Salienta-se em sua dieta apenas o óleo de canola, visto que este possui alta quantidade de vitamina K. A paciente manteve um bom nível de anticoagulação, com valores de INR na faixa de 1,8 a 3,3 que pode ser observado na Figura 31.

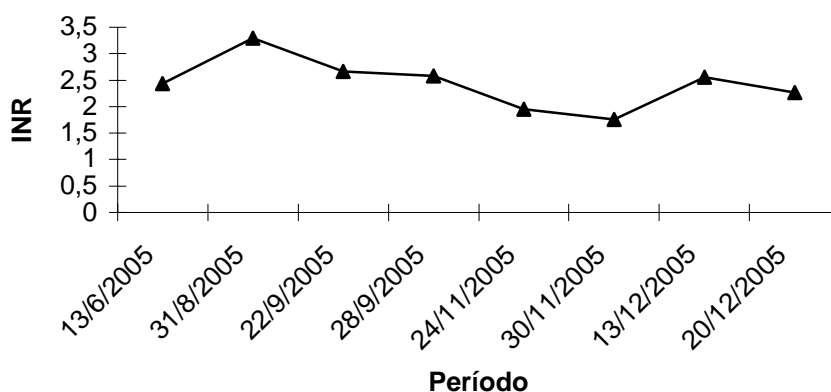


Figura 31. Variação INR do paciente 20, no período de junho a dezembro de 2005.

✓ **Paciente 21**

O paciente 21, sexo feminino, 84 anos, com hiperlipidemia sofreu tromboembolectomia em fevereiro de 2005. Em uso de sinvastatina, cinarizina e ácido acetil salicílico, o qual, segundo a literatura, potencializa o efeito antihemostático do anticoagulante por prejudicar a agregação plaquetária. Sua dieta constava principalmente de algumas hortaliças folhosas, alho e chá preto. Pelas fichas individualizadas da paciente não se observou nenhum fator relevante que possa estar relacionado à discrepância nos valores do INR (Figura 32), uma vez que ela se encontrava bem hidratada e não consumia alimentos que estivessem fora do seu padrão de dieta. A paciente salienta que mantinha uma dieta regular, sem muitas alterações nos seus hábitos alimentares.

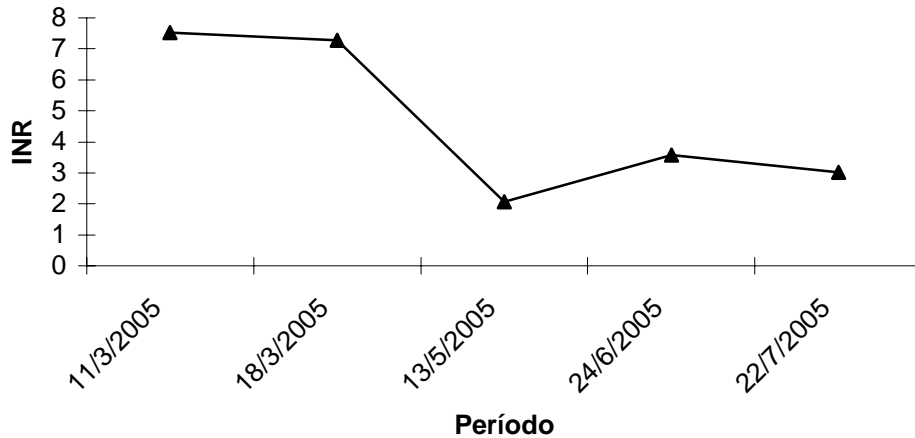


Figura 32. Variação INR do paciente 21, no período de março a julho de 2005.

✓ **Paciente 22**

O paciente 22, sexo feminino, 50 anos, desenvolveu a trombose por duas vezes, apresentava história familiar de trombose, realizou uma cirurgia de retirada do útero, fez uso de contraceptivo oral durante 12 anos e utilizava os seguintes medicamentos: clortalidona e venalot. Na sua dieta estão os vegetais como couve e espinafre e bastante proteína. Através da ficha individualizada, a paciente relata ter consumido bastante proteína e grande quantidade de vegetais verdes em todas as semanas dos exames, além de ingerir pouca água durante o dia, o que corresponde na Figura 33 a uma tendência de diminuição dos valores do INR.

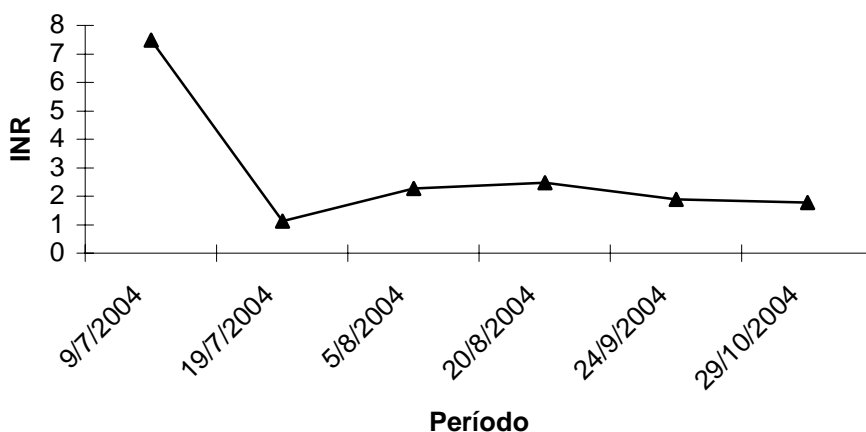


Figura 33. Variação INR do paciente 22, no período de julho a outubro de 2004.

✓ **Paciente 23**

O paciente 23, sexo feminino, 51 anos, desenvolveu a trombose e posterior tromboembolismo após a cirurgia de esterectomia, com história familiar de trombose, fez uso de contraceptivo oral durante 10 anos e sofria de depressão. A mesma realizava atividade física três vezes na semana e estava em uso de clonazepam. A sua dieta era constituída de óleo de soja, alface e margarina, alimentos estes que contém quantidades elevadas de vitamina K; no entanto, a paciente manteve um bom nível de anticoagulação (Figura 34), uma vez que se observou pelas fichas que a paciente mantinha uma dieta bastante regular, não alterando seus hábitos alimentares de uma consulta à outra.

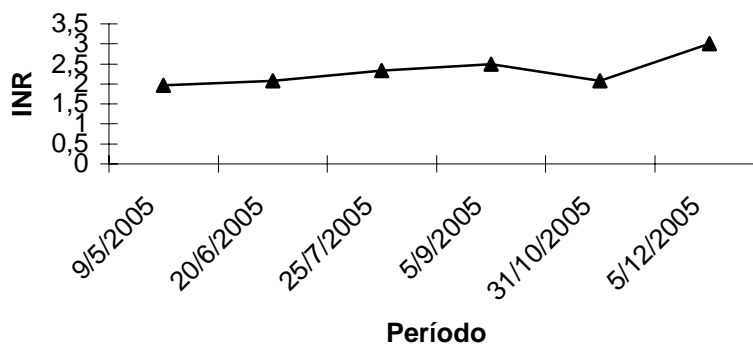


Figura 34. Variação INR do paciente 23, no período de maio a dezembro de 2005.

✓ **Paciente 24**

O paciente 24, sexo masculino, 79 anos, hipertenso, com hiperlipidemia, fumou por, mais ou menos, 40 anos, com história familiar de doença cardiovascular e portador de depressão há bastante tempo. Em uso de furosemida, digoxina e amiodarona. A sua dieta era bastante gordurosa, constando também de muitas verduras, vegetais verdes e frutas como abacate e pêra à vontade; alimentos estes que promovem um antagonismo do efeito anticoagulante, podendo ser os responsáveis pelos valores abaixo daqueles da terapêutica esperada, visualizados na Figura 35. O paciente relata ter ocorrido sangramento espontâneo, quando então procurou o Ambulatório e a medida adotada foi a redução da dose do anticoagulante e posterior controle.

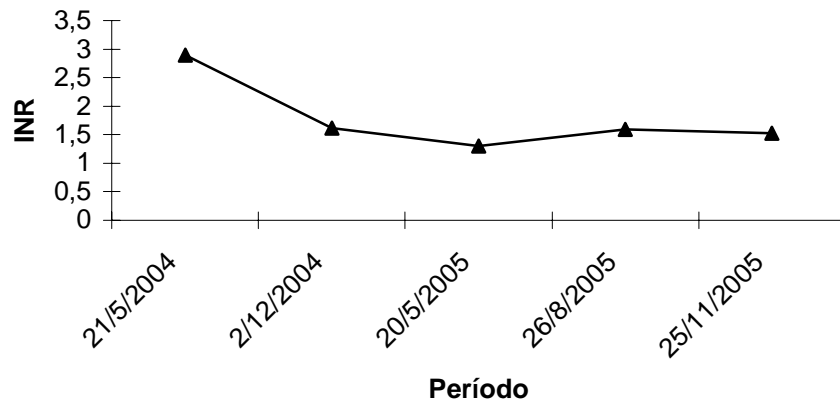


Figura 35. Variação INR do paciente 24, no período de maio de 2004 a novembro de 2005.

✓ **Paciente 25**

O paciente 25, sexo masculino, 74 anos, fumou durante 30 anos, com história familiar de trombose, utiliza os seguintes medicamentos: captopril, ticlopidina e celebra. O paciente realizava caminhadas regulares como participante de um programa de terceira idade e em sua dieta encontravam-se hortaliças folhosas e frutas ricas em vitamina K. Através da ficha individualizada do paciente realizada na semana dos exames, não se obteve um dado significativo que pudesse ter interferência nos valores do INR, e dessa forma explicar a variação nos mesmos, apresentado na Figura 36. O paciente alega não ter usado um medicamento diferente daqueles usuais, mantendo a mesma dieta sem variação no consumo de vegetais e frutas ricas em vitamina K, e, no entanto, houve três modificações na dose do anticoagulante no período analisado para ajustar o valor do INR ao almejado.

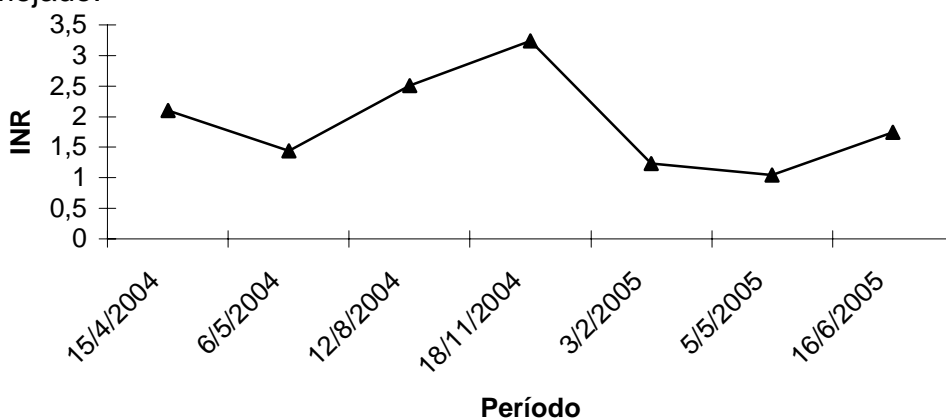


Figura 36. Variação INR do paciente 25, no período de abril de 2004 a junho de 2005.

✓ **Paciente 26**

O paciente 26, sexo masculino, 68 anos, obeso, desenvolveu a síndrome pós-trombótica. Sua dieta era constituída de verduras, vegetais verdes e frutas ricas em vitamina K. Na semana antecedente ao exame do dia 23/05/2005, o paciente relata que fez uso do chá de boldo em função de uma má digestão, o que pode ser visualizado na Figura 37 como um acréscimo no valor do INR. Através das fichas individualizadas, pode-se perceber que em todas as semanas, exceto na semana do dia 23/05/2005, o paciente teve um consumo bastante elevado de verduras, vegetais e frutas ricos em vitamina K, como brócolis, couve e abacate, o que na Figura 37 está representado por níveis baixos de INR.

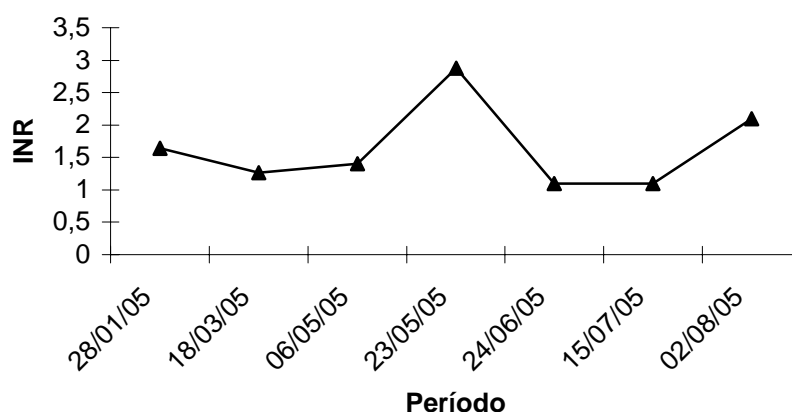


Figura 37. Variação INR do paciente 26, no período de janeiro a agosto de 2005.

✓ **Paciente 27**

O paciente 27, sexo masculino, 47 anos, desenvolveu a trombose após um trauma sofrido por ocasião de um acidente. Apresentou história familiar de doença cardiovascular e estava em uso de diclofenaco de sódio e piroxicam. O paciente praticava musculação regularmente e mantinha sua alimentação controlada, reduzindo o nível de gordura. Sua dieta era baseada em aves e peixes e consumia como verdura apenas alface. Sabe-se através da literatura que o piroxicam pode potencializar a ação dos anticoagulantes, porém pode-se observar na Figura 38 que o paciente manteve níveis adequados para a terapêutica proposta, ocorrendo poucas alterações na dose do medicamento e mantendo os valores de seu INR análogos.

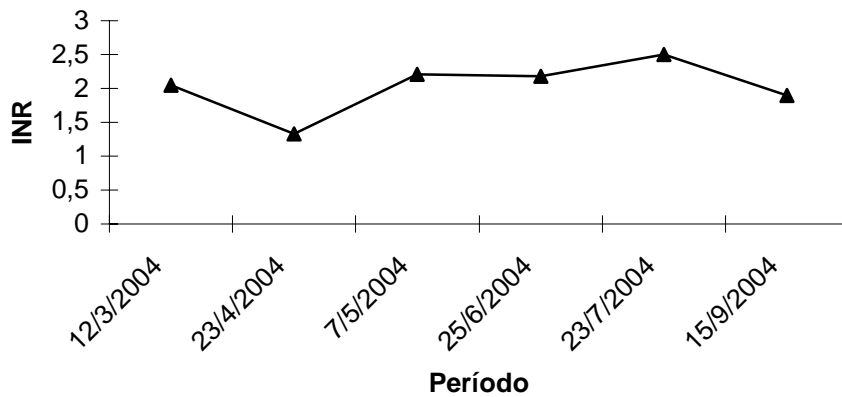


Figura 38. Variação INR do paciente 27, no período de março a setembro de 2004.

✓ **Paciente 28**

O paciente 28, sexo masculino, 65 anos, hipertenso, fumou durante 30 anos, estava em uso de atenolol, captopril, hidroclorotiazida e venalot. Através da ficha individualizada, notou-se que o paciente mantinha uma dieta bastante regular, ou seja, não havia muitas alterações na sua alimentação, a qual era constituída basicamente de aves, poucas verduras e vegetais verdes. O paciente fazia uso de alho não só na dieta como também na forma de chá, pois conhecia o uso popular deste para reduzir o colesterol e para hipertensão. Observa-se na Figura 39 que o valor do INR do paciente no dia 19/11/2004 estava elevado, uma vez que nesta semana ele consumiu chá de alho, já que se sabe dos constituintes ativos do alho que inibem a agregação plaquetária e podem provocar sangramentos espontâneos.

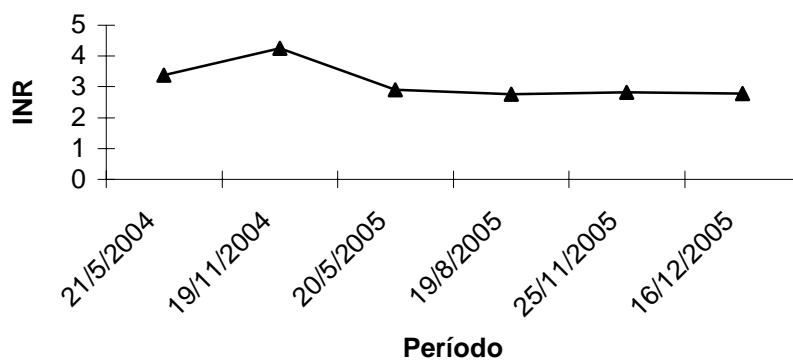


Figura 39. Variação INR do paciente 28, no período de maio de 2004 a dezembro de 2005.

✓ **Paciente 29**

O paciente 29, sexo masculino, 67 anos, diabético, hipertenso, utilizava os seguintes medicamentos: captopril e glibenclamida. Na semana respectiva ao exame do dia 05/08/2005, o paciente fez um consumo elevado de hortaliças folhosas e frutas ricas em vitamina K, além de usar o chá verde, uma vez que se sabe que o consumo desta erva medicinal pode antagonizar o efeito do anticoagulante, o que na Figura 40 está representado pela redução no valor do INR. Através da ficha do paciente, pode-se notar também que o mesmo fazia uso esporádico de paracetamol quando sentia dor, fato este que aconteceu na semana do dia 17/06/2005, o que caracterizou na Figura 40 um acréscimo no valor do INR, pois se sabe, pela literatura, do efeito aditivo do paracetamol na ação do anticoagulante.

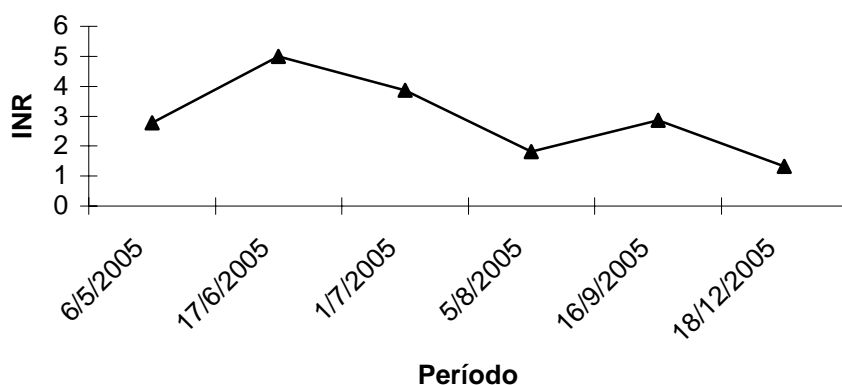


Figura 40. Variação INR do paciente 29, no período de maio a dezembro de 2005.

✓ **Paciente 30**

O paciente 30, sexo feminino, 49 anos, hipertenso, com história familiar de doença cardiovascular, em uso de venalot, hidroclorotiazida, propranolol e ácido acetil salicílico. Sabe-se, pela literatura, do efeito do AAS em prolongar a hemostasia e, com isso, potencializar o efeito do anticoagulante e, o paciente em questão, fazia uso de dois comprimidos/dia de AAS, o que poderia ser o responsável pelo elevado valor do INR no início do tratamento o que pode ser visualizado na Figura 41. Sua dieta constava de alho, hortaliças folhosas e frutas ricas em vitamina K.

Na semana precedente ao exame do dia 04/02/2005, o paciente fez uso de dorflex por ocasião de uma dor muscular, e na constituição deste medicamento encontra-se a dipirona, o que na Figura 41 está representado por uma diminuição no valor do INR. Na semana seguinte (25/02/2005), o paciente relata estar presente em

sua dieta uma quantidade maior de verduras e vegetais verdes em função de ter começado o regime de emagrecimento, o que provocou uma alteração na Figura 41 de modo a diminuir o INR.

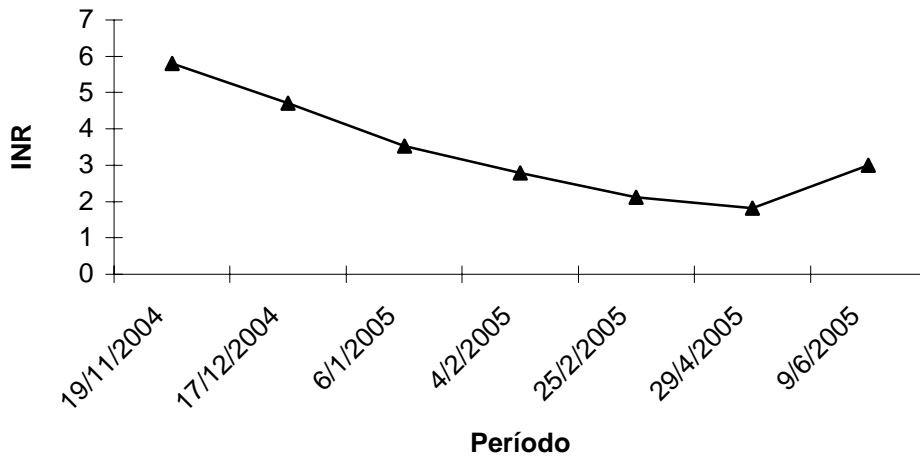


Figura 41. Variação INR do paciente 30, no período de novembro de 2004 a junho de 2005.

5 CONCLUSÕES

Entre os pacientes que mantiveram INR elevado, pode-se observar que 80% deles eram do sexo feminino e não consumiam alimentos ricos em vitamina K, fato este que pode ser um fator responsável por alguns valores elevados do INR.

Entre os pacientes que mantiveram os valores de INR dentro da faixa terapêutica adequada ao tratamento, pode-se perceber que neste grupo 78% dos pacientes tinham menos de 50 anos e 50% eram conscientes na conduta do tratamento, mantendo seus hábitos alimentares regulares ou abolindo fatores que pudessem interferir na atividade do fármaco.

Entre os pacientes que mantiveram os valores de INR baixo, 60% deles consumiam alimentos ricos em vitamina K, fato este que pode ser responsável por alguns valores mais baixos do INR. Além disso, pode-se observar também que grande parte deste grupo (70%) eram pacientes com mais de sessenta anos, o que indica uma maior prudência com paciente idoso.

Nas aplicações dos questionários aos pacientes sugere-se que os mesmos tenham, muitas vezes, omitido informações importantes, uma vez que, em alguns casos, não se obteve coesão entre os dados obtidos e o respectivo gráfico. Sabe-se também que vários fatores que influenciam as alterações nos valores de TP são problemas técnicos das metodologias e de coleta, o que justificaria também alguns valores não bem compreendidos.

Para este tipo de tratamento é necessário e fundamental um acompanhamento específico para cada paciente, sendo importante para tal a criação de um centro voltado e preparado para as rotinas desses pacientes para que seja possível ter um diagnóstico mais preciso e seguro, como já existe exemplo em alguns grandes centros.

6 REFERÊNCIAS

ABC DA SAÚDE. Disponível em: <[http:// www.abcdasaude.com.br/artigo.php?431](http://www.abcdasaude.com.br/artigo.php?431)>. Acesso em: 15 de setembro de 2005.

AGENO, W. *et al.* Weight gain after acute deep venous thrombosis: a prospective observational study. **Thrombosis Research**. v.109, p. 31-35, 2003.

BARUZZI, A.C.A. *et al.* Simpósio ABC de Tromboembolismo Pulmonar. Trombose Venosa Profunda. Profilaxia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.67, n. 3, 1996.

BASILA, D., YUAN, C.S. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. **Thrombosis Research**. v.117, p. 49 -53, 2005.

BATES, S.M., WEITZ, J.I. Emerging Anticoagulant Drugs. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. v.23, 2003.

BAUER, K.A. Management of thrombophilia. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. v.1, p. 1429-1434, 2003.

BIO SAÚDE. Disponível em <<http://www.biosaude.com.br/artigos/index.php>>. Acesso em: 30 de junho de 2005.

CIPRANDI, A. *et al.* Saliva de animais hematófagos: fonte de novos anticoagulantes. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**. v. 25, n. 4, p. 250-262, 2003.

COURIS, R.R. Vitamins and minerals that affect hemostasis and antithrombotic therapies. **Thrombosis Research**. v. 117, p. 25-31, 2005.

CUSHMAN, M. Hormone Therapies and Vascular Outcomes: who is at risk? **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**. v. 16, p. 87-90, 2003.

DAHLBÄCK, B. Blood coagulation. **The Lancet**. v. 355, p. 1627-1632, 2000.

FINK, A.M. *et al* . Seasonal variations of deep vein thrombosis and its influence on the location of the thrombus. **Thrombosis Research**. v.106, p. 97-100, 2002.

FRANKEN, R.A. *et al*. Nicotina. Ações e interações. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v.66, n. 6, 1996.

GAGE, B.F; MILLIGAN, P.E. Pharmacology and pharmacogenetics of warfarin and other coumarins when used with supplements. **Thrombosis Research**. v. 117, p. 55-59, 2005.

GALORO, C.A.O. *et al*. A Razão Normalizada Internacional (INR) e o Monitoramento da Anticoagulação Oral. **NewsLab**. Edição 33, p. 60-65, 1999.

GINSBERG, J.A. *et al*. Anticoagulation Therapy. **Hematology: American Society of Hematology Education Program Book**. v. 1, p. 339-357, 2001.

GODOY, J.M.P. *et al*. Hipercoagulabilidade e Trombose. **NewsLab**. Edição 39, p. 108-114, 2000.

GOODMAN & GILMAN. **As Bases Farmacológicas Da Terapêutica**. In: Anticoagulantes Orais. 9ª ed., p. 995-1005, 1996.

GRESELE, P., AGNELLI, G. Novel approaches to the treatment of thrombosis. **Trends in Pharmacological Sciences**. v. 23, p. 25-32, 2002.

HARRIS, J.E. Interaction of dietary factors with oral anticoagulants: review and applications. **Journal of the American Dietetic Association**. v. 95, p. 580-584, 1995.

HIRSH, J. Optimal Intensity and Monitoring Warfarin. **The American Journal of Cardiology**. v.75, p. 39B-42B, 1995.

HIRSH, J. *et al.* Oral Anticoagulants Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. **Chest**. v.114, p.445S-469S, 1998.

HIRSH, J. *et al.* Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. **Chest**. v.119, p. 8S-21S, 2001.

HIRSH, J. Current anticoagulant therapy – unmet clinical needs. **Thrombosis Research**. v.109, p. S1-S8, 2003.

INSTITUTO FLEURY. Disponível em:
<http://www.institutofleury.org.br/site/calandra.nsf/>. Acesso em: 03 de maio de 2005.

KAMPHUISEN, P.W. *et al.* Elevated Factor VIII Levels and the Risk of Thrombosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. v. 21, p. 731-738, 2001.

KOROLKOVAS, A. **Dicionário terapêutico Guanabara**. Editora Guanabara Koogan, 1994.

LEE, G. R. *et al.* **Wintrobe Hematologia Clínica**. Editora Manole Ltda, 1ª edição, volume 2, São Paulo, 1998.

LOURENÇO, D.M. *et al.* Avaliação Clínica e Laboratorial de Pacientes em uso de Anticoagulantes Orais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 68, n. 5, 1997.

LOURENÇO, D.M. *et al.* Tratamento da Superdosagem de Anticoagulantes Orais. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**. v. 70, n. 1, p. 9-13, 1998.

LOWE, G.D.O. Venous and arterial thrombosis: epidemiology and risk factors at various ages. **Maturitas**. v.47, p. 259-263, 2004.

MARDER, V.J. The interaction of dietary supplements with antithrombotic agents: Scope of the problem. **Thrombosis Research**. v. 117, p. 7-13, 2005.

METZ, L., WATERS, D. Implications of cigarette smoking for the Management of Patients with Acute Coronary Syndromes. **Progress in Cardiovascular Diseases**. v. 46, p. 1-9, 2003.

NICOLAES, G.A.F., DAHLBÄCK, B. Factor V and Thrombotic Disease. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. v. 22, p. 530-538, 2002.

NORRIS, L. A. Blood Coagulation. **Best Practice & Research Clinical obstetrics & Gynaecology**. v. 17, n. 3, p. 369-383, 2003.

REIS, C.V. *et al.* Avaliação de coagulação, fibrinólise e proteína C em pacientes de risco e com doenças coronarianas. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 39, n. 1, p. 7-13, 2003.

ROSENDAAL, F.R. Venous thrombosis: a multicausal disease. **The Lancet**. v. 353, p. 1167-1173, 1999.

ROSENDAAL, F.R. *et al.* Female Hormones and Thrombosis. **Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**. v. 22, p. 201-210, 2002.

SOCIEDADE DE CARDIOLOGIA DO ESTADO DE SÃO PAULO (SOCESP). Disponível em: <<http://www.soces.org.br/publicacoes/jornal/ano2003/numero1>> Acesso em: 19 de abril de 2004.

TERRA, Paulo. **Coagulação**. Interpretação Clínica dos Testes Laboratoriais de Rotina. 128 p, 2000.

TSIARA, S. *et al.* Influence of Smoking on Predictors of Vascular Disease. **Angiology: The Journal of Vascular Diseases**. v. 54, n. 5, p. 507-530, 2003.

VAN DONGEN, C.J.J. *et al.* Relation between quality of anticoagulant treatment and the development of the postthrombotic syndrome. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. v. 3, p. 939-942, 2005.

VAN HYCKAMA, A. V., ROSENDAAL, F. R. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**. v.1, p. 2186-2190, 2003.

WIKIPEDIA. Disponível em <<http://www.it.wikipedia.org/wiki/warfarin>>. Acesso em: 19 de janeiro de 2006.

YUAN, C.S. *et al.* American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients: a randomized, controlled trial. **Annals of Internal Medicine**. v. 141, p. 23-27, 2004.

ZAGO, M. A; FALCÃO, P. R.; PASQUINI, R. Fisiologia da Coagulação do Sangue e da Fibrinólise. In: **Hematologia. Fundamentos e Prática**. São Paulo: Editora Atheneu, 1081p, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE 1. Avaliação de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais no Ambulatório A do HUSM.

Questionário

Nome do paciente: _____
Idade: ___ sexo: ___ peso: ___ altura: ___ estado civil: _____ filhos: ___

Presença de:

- hipertensão arterial sistêmica sim não
- diabetes sim não
- depressão/ansiedade sim não
- realizou cirurgia sim não

Qual _____

- colesterol alto sim não
- algum tipo de sangramento sim não

Qual e com que frequência _____

- problema hepático sim não
- problema de tireóide sim não

Usa laxante, óleo mineral, vitamina C sim não

HÁBITOS DE VIDA:



tabagismo:

- fumante? não, mas fumei durante _____
 sim, fumo desde _____. Fumo ____ cigarros por dia.
 nunca fumei

alimentação:

- | | | | |
|--|---|---|--|
| dieta gordurosa <input type="checkbox"/> sim | <input type="checkbox"/> não | | |
| embutidos <input type="checkbox"/> | queijo e leite <input type="checkbox"/> | frutas frescas <input type="checkbox"/> | |
| vegetais verdes <input type="checkbox"/> | chimarrão <input type="checkbox"/> | manteiga <input type="checkbox"/> | |
| carne branca <input type="checkbox"/> | chá <input type="checkbox"/> | | |
| carne vermelha <input type="checkbox"/> | alho <input type="checkbox"/> | pêra, abacate <input type="checkbox"/> | |
| maionese <input type="checkbox"/> | margarina <input type="checkbox"/> | óleo de oliva <input type="checkbox"/> | |
| óleos (canola, soja) <input type="checkbox"/> | brócolis, couve, repolho <input type="checkbox"/> | | |
| cebolinha, salsa, espinafre, nabo, alface <input type="checkbox"/> | | | |

(1) todos os dias (2) 3x por semana (3) 1 vez por semana (4) nunca (5) às vezes



atividade física:

(1) todos os dias (2) 3x por semana (3) 1x por semana (4) nunca (5) às vezes

➤ uso de outros medicamentos:
Qual(is)? _____

➤ Uso de ervas medicinais como boldo, chá verde, ginkgo biloba, ginseng, hypericum ou algum outro sim não

➤ história familiar:

() doenças coronarianas () diabetes () hipertensão () varizes ()
trombose

➤ se sexo feminino:
gestante sim não Quantos meses _____
faz (fez) reposição hormonal sim não
usa (usou) anticoncepcional oral sim não, mas já usei _____ nunca

➤ Data de retorno: _____

APÊNDICE 2. Termo de consentimento para os parentes e/ou responsáveis.

A mestranda do Curso de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas da UFSM, orientada pelo professor Dr. José Edson Paz da Silva, juntamente com o ambulatório do Hospital Universitário de Santa Maria está desenvolvendo um projeto de pesquisa que busca avaliar os parâmetros de coagulação, Tempo de Protrombina e Tempo de Tromboplastina Parcial das pessoas que estiverem no Ambulatório A do Hospital Universitário de Santa Maria em uso de anticoagulantes orais.

O objetivo dessa pesquisa é pesquisar e analisar alguns parâmetros relativos ao acompanhamento ambulatorial de pacientes em uso de fármacos anticoagulantes, buscando identificar possíveis interferentes no efeito do mesmo.

O senhor (a) está sendo convidado a participar deste projeto, que visa investigar fatores interferentes no efeito terapêutico dos anticoagulantes orais. Todas as informações necessárias ao projeto serão confidenciais, sendo utilizadas apenas para o presente projeto de pesquisa e o paciente não será identificado. A participação na pesquisa, consistirá em: 1) questionário e 2) ficha individualizada que o paciente responderá na semana dos exames a serem realizados. Os métodos de avaliação não oferecem nenhum risco para o paciente. Os resultados obtidos com o paciente durante a pesquisa serão conhecidos pelos parentes ou responsáveis, que receberão orientações sobre a melhor conduta a ser adotada. A não concordância em participar da pesquisa não implicará qualquer prejuízo no atendimento do paciente no HUSM ou em qualquer outra instituição.

Este projeto não prevê ressarcimento.

Eu _____, declaro que fui informado(a) dos objetivos e justificativas desta pesquisa de forma clara e detalhada. As minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento. E que também é possível interromper a participação na pesquisa em qualquer momento, sem que isto implique em prejuízo ao atendimento.

A pesquisadora responsável pelo projeto é Ana Paula Santana (Telefone: 99678931).

Assinatura do Responsável _____

Assinatura do Pesquisador _____

Assinatura do Orientador _____

APÊNDICE 3. Acompanhamento de pacientes ambulatoriais em uso de anticoagulantes orais.

Questionário

Nome _____

1. Como você considera o seu grau de hidratação? Ingesta de líquidos?

- 1- 2 copos /dia
 3 copos /dia
 4 copos /dia ou mais

2. Teve febre? Sim Não

Usou algum medicamento? Qual? _____

3. Ingeriu bebida alcoólica? Sim Não

Em que quantidade? _____

4. Teve diarreia? Sim Não

Evacuou quantas vezes? _____

5. Fez uso de laxantes? Sim Não

Qual? Com que frequência? _____

6. Em relação a pressão arterial, como considera?

- Alta Normal Baixa

Qual o valor? _____

7. Em relação ao seu anticoagulante:

Houve alguma alteração na dose? Sim Não

Qual? _____

8. Suspendeu algum medicamento? Sim Não

Qual? _____

Porquê? _____

9. Fez uso de algum medicamento novo? Sim Não

Qual? _____

10. Teve alto consumo de verduras, principalmente de folhas verdes, como brócolis, couve, abacate, etc? Sim Não

11. Toma muito chimarrão? Sim Não